

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

24701/507

世界知的所有権機関

国際事務局

PCT

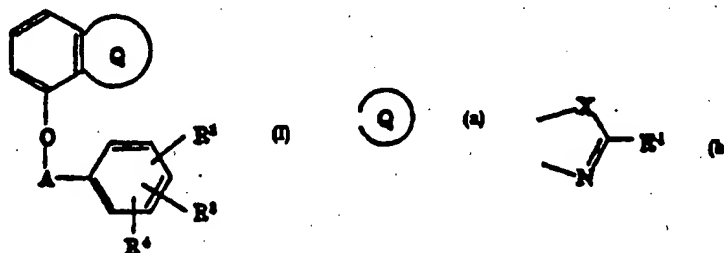


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C07D 235/06, 235/26, 263/56, 263/58 277/66, 277/68, 277/70, 307/79, A61K 31/34, 31/415, 31/42, 31/425	A1	(11) 国際公開番号 WO96/04251  (43) 国際公開日 1996年2月15日 (15.02.96)
(21) 国際出願番号 PCT/JP95/01478 (22) 国際出願日 1995年7月25日 (25.07.95)  (30) 優先権データ 特願平6/182541 1994年8月3日 (03.08.94) JP 特願平7/57427 1995年3月16日 (16.03.95) JP  (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 藤沢薬品工業株式会社 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) (JP/JP) 〒341 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 Osaka, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 奥 照夫 (OKU, Tetsuo) (JP/JP) 〒305 茨城県つくば市緑が丘8-2 Ibaraki, (JP) 茅切 浩 (KAYAKIRI, Hiroshi) (JP/JP) 〒305 茨城県つくば市梅園2-31-15 Ibaraki, (JP) 佐藤茂樹 (SATO, Shigeki) (JP/JP) 〒305 茨城県つくば市松代3-25-4-304 Ibaraki, (JP) 阿部義人 (ABE, Yoshito) (JP/JP) 〒300-12 茨城県稲敷郡基崎町桜ヶ丘9-9 Ibaraki, (JP)		澤田由紀 (SAWADA, Yuki) (JP/JP) 〒305 茨城県つくば市吾妻1-602-208 Ibaraki, (JP) 井上隆幸 (INOUE, Takayuki) (JP/JP) 〒305 茨城県つくば市竹園2-11-18-202 Ibaraki, (JP) 田中祥和 (TANAKA, Hirokazu) (JP/JP) 〒665 兵庫県宝塚市花屋敷荘園3-10-21 Hyogo, (JP) (74) 代理人 弁護士 関 英男 (SEKI, Hideo) 〒532 大阪府大阪市淀川区加島2丁目1番6号 藤沢薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka, (JP)  (81) 指定国 AU, CA, CN, HU, JP, KR, MX, RU, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title: HETEROCYCLIC COMPOUND

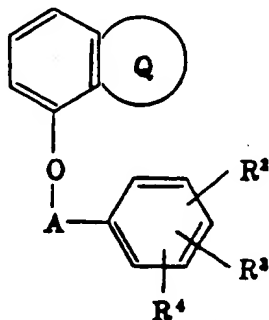
(54) 発明の名称 複素環化合物



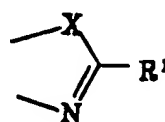
(57) Abstract

A heterocyclic compound represented by general formula (I) and a salt thereof; a process for producing the same; and a medicinal composition containing the same and useful for preventing and/or treating diseases of man or animal induced by bradykinin or an analog thereof. In said formula, a group represented by (a) is a group represented by (b), etc.; X represents O, S, or N-R<sup>1</sup>; R<sup>1</sup> represents lower alkyl, etc.; R<sup>2</sup> represents hydrogen, lower alkyl, etc.; R<sup>3</sup> represents hydrogen, halogen, lower alkyl, etc.; R<sup>4</sup> represents amino which may appropriately be substituted; and A represents lower alkylene.

(57) 要約 この発明は、一般式



[ 式中、



などで示される基

XはO、SまたはN-R<sup>5</sup>、

R<sup>1</sup> は低級アルキル基など、

R<sup>5</sup> は水素、低級アルキル基など、

R<sup>2</sup> は水素、ハロゲン、低級アルキル基など、

R<sup>3</sup> はハロゲン、低級アルキル基など、

R<sup>4</sup> は適当な置換基を有していてもよいアミノ基、

Aは低級アルキレン基をそれぞれ意味する]

で示される複素環化合物およびその塩、それを製造する方法。

およびそれを含有する人類または動物におけるブラジキニンまたはその類似体が誘発する疾患の予防および/または治療のための医薬組成物に関する。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AT	オーストリア	ES	スペイン	LS	レソト	RU	ロシア連邦
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
AZ	アゼルバイジャン	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GB	イギリス	MC	モナコ	SI	スロベニア
BG	ブルガリア	GE	グルジア	MD	モルドバ	SK	スロバキア共和国
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SN	セネガル
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア	SZ	スワジランド
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー		スラヴィア共和国	TD	チャド
CA	カナダ	IE	アイルランド	ML	マリ	TG	トゴ
CC	中東	IS	イスラエル	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MR	モリタニア	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	JP	日本	MW	マラウイ	TR	トルコ
CH	スイス	KE	ケニア	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ



## 明 細 書

## 複素環化合物

## 技 術 分 野

5        この発明は、ブラジキニン拮抗剤としての活性を有し、種々の疾患の治療に有用な複素環化合物およびその塩に関するものである。

      この発明の目的は、ブラジキニン拮抗剤としての活性を有する複素環化合物およびその塩を提供することである。  
10

      この発明の他の目的は、該複素環化合物およびそれらの塩の製造法を提供することである。

      この発明の別の目的は、該複素環化合物およびそれらの塩を有効成分として含有する医薬組成物を提供することである。  
15

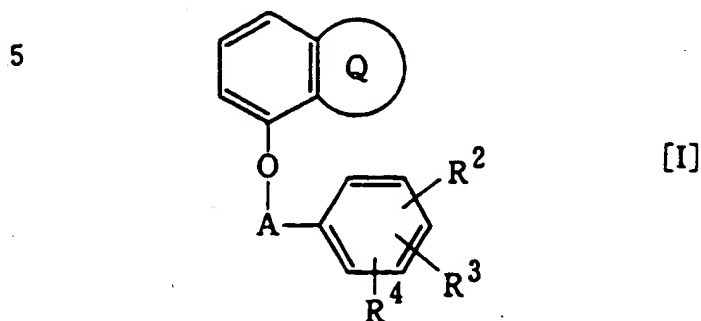
      更にこの発明の別の目的は、該複素環化合物およびそれらの塩を有効成分として含有する、例えばアレルギー、炎症、自己免疫疾患、ショック、疼痛等のブラジキニンまたはその類縁体が誘発する疾患の予防および/  
20        または治療剤を提供することである。

## 背 景 技 術

      ブラジキニン拮抗剤としての活性を有する複素環化合物として、たとえば欧州特許公開公報第596,406号および同第622,361号に記載のものが知られている。  
25

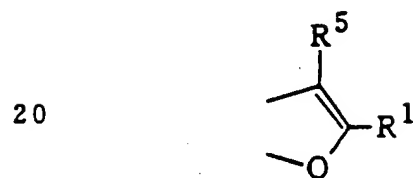
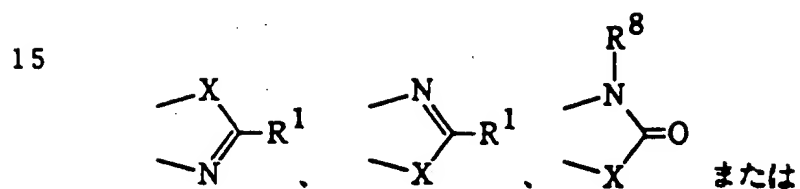
## 発 明 の 開 示

この発明の目的とする複素環化合物は新規であり、次の一般式 [I] で表わすことができる：



10 [式中、

式  $\textcircled{Q}$  は、式



で示される基、

XはO、SまたはN-R<sup>1</sup>、

R<sup>1</sup>は低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アル  
 25 キルアミノ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル

基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、アシル低級アルキル基、アシル基、ヒドロキシ基、メルカプト基、アリール基またはアル低級アルキル基で、

- 5 R' は水素、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、アシル低級アルキル基、アシル基、アリール基またはアル  
10 低級アルキル基を意味するかまたは、

R' と R' が結合して、O、SまたはNを含有してもよい低級アルキレン基またはO、SまたはNを含有してもよい低級アルケニレン基を形成する、

- R' は水素、ハロゲン、低級アルキル基または低級アル  
15 コキシ基、

R' はハロゲン、低級アルキル基または低級アルコキシ基、

R' は適当な置換基を有していてもよいアミノ基、

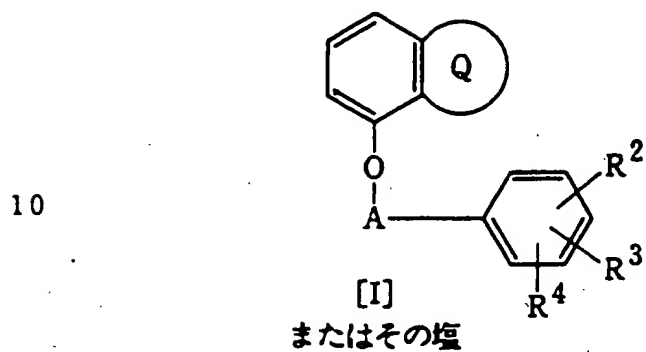
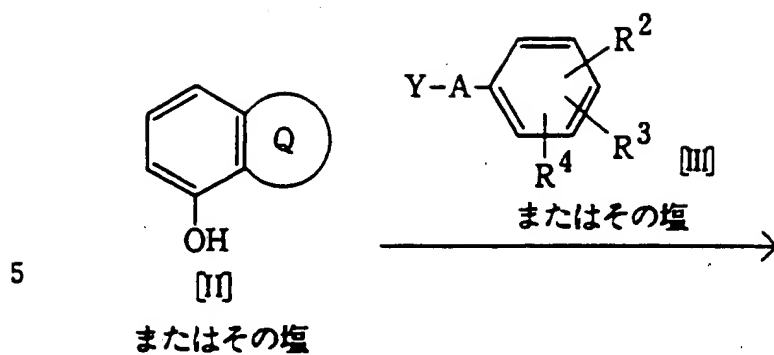
R' は低級アルキル基またはアシル低級アルキル基、

- 20 Aは低級アルキレン基をそれぞれ意味する]

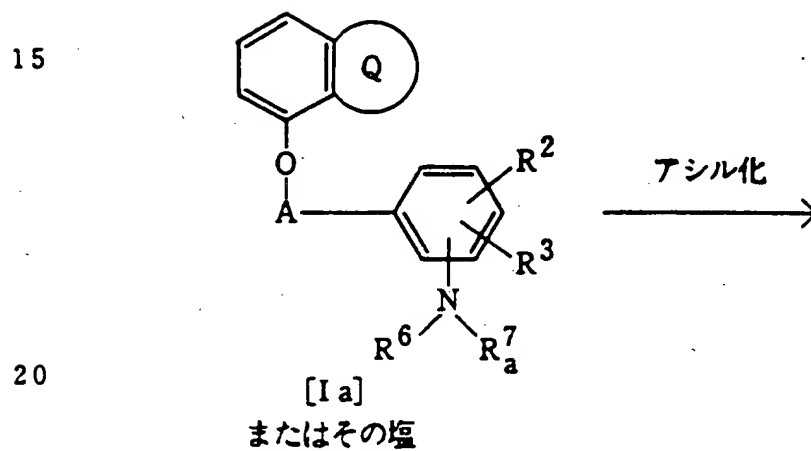
目的化合物 [I] またはその塩は、以下の反応式で示される製造法により製造できる。

製造法 1

4

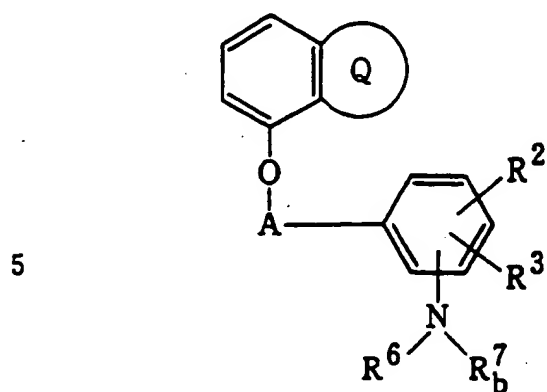


## 製造法 2



25

5

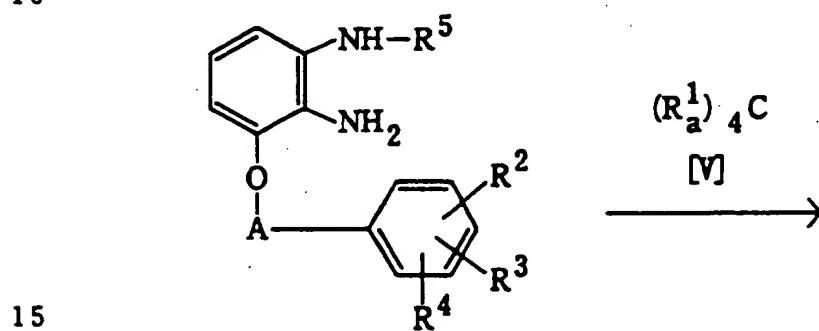


[Ib]

またはその塩

## 製造法 3

10

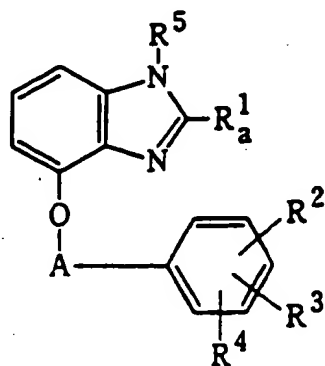


15

[IV]

またはその塩

20



[Ic]

またはその塩

25

6

[式中、 $R^1$  は低級アルコキシ基、

$R^2$  は水素または低級アルキル基、

$R^3$  はアミノを有するアシル基、

$R^4$  はアシルアミノを有するアシル基、

5 Y は脱離基をそれぞれ意味し、

式：  $\textcircled{Q}$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および A はそ

れぞれ前と同じ意味である]

10 本明細書および請求の範囲の上記および下記の説明において、本発明の範囲内に包含されるべき種々の定義の好適な例を、以下に詳細に説明する。

「低級」なる語は、とくに断わらない限り、1～6個の炭素原子を有する基を意味する。

15 この点に関連して、種々の定義中の「低級アルケニル」、「低級アルキニル」、「複素環低級アルケニル」および「アル低級アルケニル」における「低級」なる語は、2～6個の炭素原子を有する基を意味する。

更に種々の定義中の「低級アルケノイル」、「低級アルキノイル」、「シクロ低級アルキル」、「シクロ低級アルケニル」、「アル低級アルケノイル」、「アル低級アルキノイル」および「複素環低級アルケノイル」における「低級」なる語は、3～6個の炭素原子を有する基を意味する。

25

好適な「ハロゲン」としては、弗素、塩素、臭素および沃素が挙げられる。

好適な「アリアル」および「アル低級アルケノイル」における好適なアリアル部分としては、フェニル、ナフチル、低級アルキル置換フェニル〔例えばトリル、キシリル、メシチル、クメニル、ジ（第三級ブチル）フェニル等〕等が挙げられ、これらのうちで好ましいのは、フェニル、ナフチルおよびトリルである。

好適な「低級アルキル」および「アシル低級アルキル」、「低級アルキルアミノ低級アルキル」、「ヒドロキシ低級アルキル」、「低級アルコキシ低級アルキル」、「複素環低級アルキル」、「低級アルキルチオ」および「低級アルキルアミノ」における好適な低級アルキル部分としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、ヘキシル等の直鎖状または分枝鎖状のものが挙げられ、なかでも好ましいのは、メチル、エチル、プロピル、イソブチル、第三級ブチルなどのC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルである。

好適な「低級アルコキシ」および「低級アルコキシ低級アルキル」における好適な低級アルコキシ部分としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第三級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等の直鎖状または分枝鎖状のものが挙げられ、なかでも好ましいのは、メトキシ、エ

トキシ、イソプロポキシなどのC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシである。

好適な「低級アルキレン」としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、メチルメチレン、テトラメチレン、エチルエチレン、プロピレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン等の直鎖状または分枝鎖状のものが挙げられ、この中で最も好ましいのは、メチレンである。

好適な「低級アルケニレン」としては、ビニレン、メチルビニレン、プロペニレン、1,3-ブタジエニレン、ペンテニレン等の直鎖状または分枝鎖状のC<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルケニレンが挙げられる。

好適な「ハロ低級アルキル」としては、クロロメチル、ジクロロメチル、ブromoメチル、フルオロメチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、トリフルオロエチル等が挙げられる。

好適な「アル低級アルキル」としては、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、ナフチルメチル等が挙げられ、この中で最も好ましいのは、ベンジルである。

好適な「複素環基」および、例えば「複素環低級アルキル」、「複素環低級アルケニル」、「複素環低級アルケノイル」等なる表現中のようなこの請求の範囲および明細書中の種々の定義における好適な複素環部分としては、酸素原子、硫黄原子および／または窒素原子などのヘテロ原子を少なくとも1個含有する飽和または不飽和、単環式または多環式の複素環基、より好ましくは



N、O および／または S 含有複素環基であり、例えばモルホリニル、ピペラジニル、ピリジル、テトラヒドロピリジル、ピリミジニル、ピペリジル、チエニル、フリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、ピロリジニル、ピロリル、キノリル、テトラヒドロキノリル、イソキノリル等が挙げられる。

好適な「アシル」および「アシル低級アルキル」における好適なアシル部分としては、例えばアルカノイル [例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、3, 3-ジメチルブチリル等]、ハロ低級アルカノイル [例えばクロロアセチル、トリフルオロアセチル、プロモアセチル、プロモブチリル、ヘプタフルオロブチリル等]、ヒドロキシ低級アルカノイル [例えばグリコロイル、ラクトイル、3-ヒドロキシプロピオニル、グリセロイル等]、低級アルキルスルホニルオキシ低級アルカノイル [例えばメシルオキシアセチル、エチルスルホニルオキシアセチル、メシルオキシプロピオニル等]、低級アルコキシ低級アルカノイル [例えばメトキシアセチル、エトキシアセチル、メトキシプロピオニル、エトキシプロピオニル、プロポキシプロピオニル、メトキシブチリル等]、低級アルキルチオ低級アルカノイル [例えばメチルチオアセチル、エチルチオアセチル、メチルチオプロピオニル、エ

- チルチオプロピオニル、プロピルチオプロピオニル、メ  
チルチオブチリル等]、低級アルカノイルオキシ低級ア  
ルカノイル [例えばアセチルオキシアセチル、アセチ  
ルオキシプロピオニル、プロピオニルオキシアセチル  
5 等]、アリールオキシ低級アルカノイル [例えばフェニ  
ルオキシアセチル、フェニルオキシプロピオニル、トリ  
ルオキシアセチル、ナフチルオキシアセチル等]、アロ  
イル低級アルカノイル [例えばフェニルオキサリル、ベ  
ンゾイルアセチル、ベンゾイルプロピオニル等]、  
10 カルボキシ低級アルカノイル [例えばオキサロ、カルボ  
キシアセチル、3-カルボキシプロピオニル、3-カル  
ボキシブチリル、4-カルボキシブチリル、4-カルボ  
キシバレリル等]、エステル化されたカルボキシ低級ア  
ルカノイル、例えば低級アルコキシカルボニル低級アル  
15 カノイル [例えばメトキシカルボニルアセチル、エトキ  
シカルボニルアセチル、メトキシカルボニルプロピオニ  
ル、エトキシカルボニルプロピオニル等]、カルバモイ  
ル低級アルカノイル [例えばカルバモイルアセチル、カ  
ルバモイルプロピオニル等]、低級アルキルカルバモイ  
20 ル低級アルカノイル [例えばメチルカルバモイルアセチ  
ル、メチルカルバモイルプロピオニル、エチルカルバモ  
イルプロピオニル、ジメチルカルバモイルプロピオニ  
ル、N-メチル-N-エチルカルバモイルプロピオニル  
等]、アル低級アルカノイル [例えばフェニルアセチ  
25 ル、トリルアセチル、ナフチルアセチル、2-フェニル

プロピオニル、3-フェニルプロピオニル、4-フェニルブチリル、トリチルカルボニル等]、置換されていてもよい複素環低級アルカノイル [例えばモルホリノアセチル、チオモルホリノアセチル、モルホリノプロピオニル、チオモルホリノプロピオニル、ピペリジノプロピオニル、ピペラジニルプロピオニル、ピリジルアセチル、ピロリジニルプロピオニル、イミダゾリジニルプロピオニル、ピペリジノアセチル、ピロリジニルアセチル、ヘキサメチレンイミノアセチル、ヘキサメチレンイミノプロピオニル、イミダゾリルアセチル、フリルアセチル、チエニルアセチル、メチルピペラジニルアセチル、ピリジルピペラジニルアセチル等]、複素環チオ低級アルカノイル [例えばピリジルチオアセチル、ピリミジニルチオアセチル、イミダゾリルチオプロピオニル等] 等の置換または無置換アルカノイル、低級アルケノイル [例えばアクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイル、3-ブテノイル、3-ペンテノイル、4-ペンテノイル、メタクリロイル等]、低級アルキノイル [例えばプロピオロイル、2-ブチノイル、3-ブチノイル等]、シクロ低級アルキルカルボニル [例えばシクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等]、シクロ低級アルケニルカルボニル [例えばシクロペンテニルカルボニル、シクロヘキセニルカルボニル等]、

カルボキシ、例えば低級アルコキシカルボニル [例えば  
メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシ  
カルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカル  
ボニル、イソブトキシカルボニル、第三級ブトキシカル  
5 ボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカル  
ボニル等]、アリールオキシカルボニル [例えばフェ  
ノキシカルボニル等] 等のエステル化されたカルボキ  
シ、例えばアロイル [例えばベンゾイル、トルオイル、  
キシロイル、ナフトイル等]、低級アルコキシアロイル  
10 [例えばメトキシベンゾイル等]、ハロアロイル [例え  
ばクロロベンゾイル、フルオロベンゾイル等]、アシル  
アロイル、例えば低級アルコキシカルボニルアロイル  
[例えばメトキシカルボニルベンゾイル等] 等の置換ま  
たは無置換アロイル、例えばアル低級アルケノイル [例  
15 えばシンナモイル、アロシンナモイル、 $\alpha$ -メチルシン  
ナモイル、4-メチルシンナモイル等]、低級アルコキ  
シアル低級アルケノイル [例えばメトキシシンナモイ  
ル、エトキシシンナモイル、ジメトキシシンナモイル  
等]、低級アルキレンジオキシアル低級アルケノイル  
20 [例えばメチレンジオキシシンナモイル、エチレンジオ  
キシシンナモイル、等]、ニトロアル低級アルケノイル  
[例えばニトロシンナモイル等]、シアノアル低級アル  
ケノイル [例えばシアノシンナモイル等]、ハロアル低  
級アルケノイル [例えばクロロシンナモイル、フルオロ  
25 シンナモイル等]、ヒドロキシアル低級アルケノイル

- [例えばシドロキシシンナモイル等]、ヒドロキシ低級アルコキシャル低級アルケノイル [例えばヒドロキシメトキシシンナモイル、ヒドロキシエトキシシンナモイル等]、アミノ低級アルコキシャル低級アルケノイル [例えばアミノエトキシシンナモイル等]、低級アルキルアミノ低級アルコキシャル低級アルケノイル [例えばメチルアミノメトキシシンナモイル、ジメチルアミノメトキシシンナモイル等]、
- 5 複素環低級アルコキシャル低級アルケノイル [例えばピリジルメトキシシンナモイル等]、置換されていてもよい複素環アル低級アルケノイル [例えばモルホリノシンナモイル、メチルピペラジニルシンナモイル、ピロリジニルシンナモイル、オキソピロリジニルシンナモイル、オキソピペリジノシンナモイル、ジオキソピロリジニルシンナモイル、オキソオキサゾリジニルシンナモイル、ピロリルシンナモイル、テトラゾリルシンナモイル等]、複素環低級アルキルアル低級アルケノイル [例えばピリジルメチルシンナモイル、ピリジルエチルシンナモイル、キノリルエチルシンナモイル等]、複素環低級
- 10 アルケニルアル低級アルケノイル [例えばピリジルビニルシンナモイル、キノリルビニルシンナモイル等]、アミノアル低級アルケノイル [例えばアミノシンナモイル等]、低級アルキルアミノアル低級アルケノイル [例えばメチルアミノシンナモイル、ジメチルアミノシンナモイル等]、アシルアミノアル低級アルケノイル、例えば
- 15 20 25

- 低級アルカノイルアミノアル低級アルケノイル [例えばアセチルアミノシンナモイル、プロピオニルアミノシンナモイル、イソブチリルアミノシンナモイル等]、シクロアルキル低級アルカノイルアミノアル低級アルケノイル [例えばシクロペンチルアセチルアミノシンナモイル、シクロヘキシルアセチルアミノシンナモイル、アダマンチルアセチルアミノシンナモイル等]、シクロアルキルカルボニルアミノアル低級アルケノイル [例えばシクロプロピルカルボニルアミノシンナモイル、シクロペンチルカルボニルアミノシンナモイル、シクロヘキシルカルボニルアミノシンナモイル、アダマンチルカルボニルアミノシンナモイル等]、低級アルケノイルアミノアル低級アルケノイル [例えばアクリロイルアミノシンナモイル、クロトノイルアミノシンナモイル等]、低級アルコキシカルボニルアミノアル低級アルケノイル [例えばメトキシカルボニルアミノシンナモイル、エトキシカルボニルアミノシンナモイル等]、ヒドロキシ低級アルカノイルアミノアル低級アルケノイル [例えばヒドロキシアセチルアミノシンナモイル、ヒドロキシプロピオニルアミノシンナモイル等]、低級アルコキシ低級アルカノイルアミノアル低級アルケノイル [例えばメトキシアセチルアミノシンナモイル、メトキシプロピオニルアミノシンナモイル等]、ハロ低級アルカノイルアミノアル低級アルケノイル [例えばクロロアセチルアミノシンナモイル、ブロモブチリルアミノシンナモイル、トリフル

- オロアセチルアミノシンナモイル等]、アミノ低級アルカノイルアミノアル低級アルケノイル [例えばアミノアセチルアミノシンナモイル、アミノプロピオニルアミノシンナモイル、等]、低級アルキルアミノ低級アルカノイルアミノアル低級アルケノイル [例えばメチルアミノアセチルアミノシンナモイル、ジメチルアミノアセチルアミノシンナモイル、等]、低級アルカノイルアミノ低級アルカノイルアミノアル低級アルケノイル [例えばアセチルアミノアセチルアミノシンナモイル、アセチルアミノプロピオニルアミノシンナモイル、等]、カルボキシ低級アルカノイルアミノアル低級アルケノイル [例えばカルボキシアセチルアミノシンナモイル、カルボキシプロピオニルアミノシンナモイル、等]、低級アルコキシカルボニル低級アルカノイルアミノアル低級アルケノイル [例えばエトキシカルボニルアセチルアミノシンナモイル、エトキシカルボニルプロピオニルアミノシンナモイル、等]、低級アルコキシカルボニル低級アルケノイルアミノアル低級アルケノイル [例えばエトキシカルボニルアクリロイルアミノシンナモイル、等]、ハロ低級アルコキシカルボニルアミノアル低級アルケノイル [例えばクロロエトキシカルボニルアミノシンナモイル、等]、
- 置換されていてもよい複素環低級アルカノイルアミノアル低級アルケノイル [例えばピリジルアセチルアミノシンナモイル、チエニルアセチルアミノシンナモイル、メ

チルピロリルアセチルアミノシンナモイル等]、アロイルアミノアル低級アルケノイル [例えばベンゾイルアミノシンナモイル等]、置換されていてもよい複素環カルボニルアミノアル低級アルケノイル [例えばピリジルカルボニルアミノシンナモイル、モルホリノカルボニルアミノシンナモイル、フリルカルボニルアミノシンナモイル、チエニルカルボニルアミノシンナモイル、オキサゾリルカルボニルアミノシンナモイル、メチルオキサゾリルカルボニルアミノシンナモイル、ジメチルイソキサゾリルカルボニルアミノシンナモイル、イミダゾリルカルボニルアミノシンナモイル、メチルイミダゾリルカルボニルアミノシンナモイル、ピペリジルカルボニルアミノシンナモイル、エチルピペリジルカルボニルアミノシンナモイル、アセチルピペリジルカルボニルアミノシンナモイル、ピロリジニルカルボニルアミノシンナモイル、アセチルピロリジニルカルボニルアミノシンナモイル、第三級ブトキシカルボニルピロリジニルカルボニルアミノシンナモイル等]、低級アルキルスルホニルアミノアル低級アルケノイル [例えばメシルアミノシンナモイル、エチルスルホニルアミノシンナモイル等] 等、N-(低級アルカノイル)-N-(低級アルキル)アミノアル低級アルケノイル [例えばN-アセチル-N-メチルアミノシンナモイル、N-アセチル-N-エチルアミノシンナモイル、N-プロピオニル-N-メチルアミノシンナモイル、等]、N-(低級アルコキシ低級アルカノ



- イル) - N - (低級アルキル) アミノアル低級アルケノ  
イル [例えば N - メトキシアセチル - N - メチルアミノ  
シンナモイル、N - メトキシプロピオニル - N - メチル  
アミノシンナモイル、等]、N - (低級アルカノイル)  
5 - N - (複素環低級アルキル) アミノアル低級アルケノ  
イル [例えば N - アセチル - N - ピリジルメチルアミノ  
シンナモイル、等]、N - (低級アルカノイル) - N -  
(低級アルコキシ低級アルキル) アミノアル低級アルケ  
ノイル [例えば N - アセチル - N - メトキシエチルアミ  
10 ノシンナモイル、N - アセチル - N - メトキシメチルア  
ミノシンナモイル、N - プロピオニル - N - メトキシエ  
チルアミノシンナモイル等]、N - (低級アルカノイ  
ル) - N - (低級アルコキシカルボニル低級アルキル)  
アミノアル低級アルケノイル [例えば N - アセチル - N  
15 - 第三級ブトキシカルボニルメチルアミノシンナモイ  
ル、N - アセチル - N - 第三級ブトキシカルボニルエチ  
ルアミノシンナモイル、N - プロピオニル - N - 第三級  
ブトキシカルボニルメチルアミノシンナモイル等]、N  
- (低級アルカノイル) - N - (カルボキシ低級アルキ  
20 ル) アミノアル低級アルケノイル [例えば N - アセチル  
- N - カルボキシメチルアミノシンナモイル、N - アセ  
チル - N - カルボキシエチルアミノシンナモイル、N -  
プロピオニル - N - カルボキシメチルアミノシンナモイ  
ル等]、N - (低級アルコキシ低級アルカノイル) - N  
25 - (複素環低級アルキル) アミノアル低級アルケノイル

- [例えばN-メトキシアセチル-N-ピリジルメチルアミノシンナモイル、N-メトキシプロピオニル-N-ピリジルメチルアミノシンナモイル等]、N-(複素環カルボニル)-N-(低級アルコキシ低級アルキル)アミノアル低級アルケノイル [例えばN-ピリジルカルボニル-N-メトキシメチルアミノシンナモイル、N-ピリジルカルボニル-N-メトキシエチルアミノシンナモイル、N-チエニルカルボニル-N-メトキシエチルアミノシンナモイル等]、ウレイドアル低級アルケノイル [例えばウレイドシンナモイル等]、低級アルキルウレイドアル低級アルケノイル [例えばメチルウレイドシンナモイル、エチルウレイドシンナモイル、ジメチルウレイドシンナモイル等]、複素環ウレイドアル低級アルケノイル [例えばピリジルウレイドシンナモイル、ピリミジニルウレイドシンナモイル、チエニルウレイドシンナモイル、等]、アシルアル低級アルケノイル、例えば低級アルカノイルアル低級アルケノイル [例えばホルミルシンナモイル、アセチルシンナモイル、プロピオニルシンナモイル等]、カルボキシアル低級アルケノイル [例えばカルボキシシンナモイル、等]、低級アルコキシカルボニルアル低級アルケノイル [例えばメトキシカルボニルシンナモイル、エトキシカルボニルシンナモイル、等]、カルバモイルアル低級アルケノイル [例えばカルバモイルシンナモイル等]、低級アルキルカルバモイルアル低級アルケノイル [例えばメチルカルバモイルシン

ナモイル、エチルカルバモイルシンナモイル、ジメチルカルバモイルシンナモイル、プロピルカルバモイルシンナモイル、イソプロピルカルバモイルシンナモイル、ジエチルカルバモイルシンナモイル、N-メチル-N-エチルカルバモイルシンナモイル等]、ヒドロキシ低級アルキルカルバモイルアル低級アルケノイル [例えばヒドロキシエチルカルバモイルシンナモイル、ビス(ヒドロキシエチル)カルバモイルシンナモイル等]、N-(ヒドロキシ低級アルキル)-N-(低級アルキル)カルバモイルアル低級アルケノイル [例えばN-ヒドロキシエチル-N-メチルカルバモイルシンナモイル、等]、低級アルコキシ低級アルキルカルバモイルアル低級アルケノイル [例えばメトキシメチルカルバモイルシンナモイル、メトキシエチルカルバモイルシンナモイル、ビス(メトキシエチル)カルバモイルシンナモイル、エトキシエチルカルバモイルシンナモイル、メトキシプロピルカルバモイルシンナモイル、ビス(エトキシエチル)カルバモイルシンナモイル、等]、N-(低級アルコキシ低級アルキル)-N-(低級アルキル)カルバモイルアル低級アルケノイル [例えばN-メトキシエチル-N-メチルカルバモイルシンナモイル、N-エトキシエチル-N-メチルカルバモイルシンナモイル等]、複素環低級アルキルカルバモイルアル低級アルケノイル [例えばピリジルメチルカルバモイルシンナモイル、フリルメチルカルバモイルシンナモイル、

チエニルメチルカルバモイルシンナモイル等]、N-  
(複素環低級アルキル)-N-(低級アルキル)カルバ  
モイルアル低級アルケノイル [例えばN-ピリジルメチ  
ル-N-メチルカルバモイルシンナモイル等]、複素環  
5 カルバモイルアル低級アルケノイル [例えばモルホリニ  
ルカルバモイルシンナモイル、チエニルカルバモイルシ  
ンナモイル、ピリジルカルバモイルシンナモイル、ピリ  
ミジニルカルバモイルシンナモイル、テトラゾリルカル  
バモイルシンナモイル等]、置換されていてもよい複素  
10 環カルボニルアル低級アルケノイル [例えばモルホリノ  
カルボニルシンナモイル、ピロリジニルカルボニルシン  
ナモイル、ピペリジノカルボニルシンナモイル、テトラ  
ヒドロピリジルカルボニルシンナモイル、メチルピペラ  
ジニルカルボニルシンナモイル等]、低級アルケニルカ  
15 ルバモイルアル低級アルケノイル [例えばビニルカルバ  
モイルシンナモイル、アリルカルバモイルシンナモイ  
ル、メチルプロベニルカルバモイルシンナモイル等]、  
低級アルキニルカルバモイルアル低級アルケノイル [例  
えばエチニルカルバモイルシンナモイル、プロビニルカ  
20 ルバモイルシンナモイル等]、アミノ低級アルキルカル  
バモイルアル低級アルケノイル [例えばアミノメチルカ  
ルバモイルシンナモイル、アミノエチルカルバモイルシ  
ンナモイル等]、低級アルキルアミノ低級アルキルカル  
バモイルアル低級アルケノイル [例えばメチルアミノメ  
25 チルカルバモイルシンナモイル、メチルアミノエチルカ

ルバモイルシンナモイル、エチルアミノエチルカルバモイルシンナモイル、ジメチルアミノエチルカルバモイルシンナモイル等]、

- 低級アルキルカルバモイルオキシ低級アルキルカルバモイルアル低級アルケノイル [例えばメチルカルバモイルオキシメチルカルバモイルシンナモイル、メチルカルバモイルオキシエチルカルバモイルシンナモイル、エチルカルバモイルオキシエチルカルバモイルシンナモイル、ジメチルカルバモイルオキシエチルカルバモイルシンナモイル等]、低級アルキルカルバモイル低級アルキルカルバモイルアル低級アルケノイル [例えばメチルカルバモイルメチルカルバモイルシンナモイル、メチルカルバモイルエチルカルバモイルシンナモイル、エチルカルバモイルエチルカルバモイルシンナモイル、ジメチルカルバモイルエチルカルバモイルシンナモイル等]、低級アルコキシカルボニル低級アルキルカルバモイルアル低級アルケノイル [例えばメトキシカルボニルメチルカルバモイルシンナモイル、メトキシカルボニルエチルカルバモイルシンナモイル、エトキシカルボニルメチルカルバモイルシンナモイル、エトキシカルボニルエチルカルバモイルシンナモイル等]、カルボキシ低級アルキルカルバモイルアル低級アルケノイル [例えばカルボキシメチルカルバモイルシンナモイル、カルボキシエチルカルバモイルシンナモイル等]、(低級アルキルカルバモイルーアル低級アルキル)カルバモイルアル低級アルケノイ

ル [例えば (メチルカルバモイル-フェネチル) カルバ  
モイルシンナモイル、 (エチルカルバモイル-フェネチ  
ル) カルバモイルシンナモイル等]、 (低級アルコキシ  
カルボニル-アル低級アルキル) カルバモイルアル低級  
5 アルケノイル [例えば (メトキシカルボニル-フェネチ  
ル) カルバモイルシンナモイル、 (エトキシカルボニル  
-フェネチル) カルバモイルシンナモイル等]、 (カル  
ボキシ-アル低級アルキル) カルバモイルアル低級アル  
ケノイル [例えば (カルボキシ-フェネチル) カルバモ  
10 イルシンナモイル等]、 N- (低級アルキルカルバモイ  
ル低級アルキル) - N- (低級アルキル) カルバモイル  
アル低級アルケノイル [例えば N- (メチルカルバモイ  
ルメチル) - N-メチルカルバモイルシンナモイル、 N  
- (メチルカルバモイルエチル) - N-メチルカルバモ  
15 イルシンナモイル、 N- (エチルカルバモイルエチル)  
- N-メチルカルバモイルシンナモイル、 N- (ジメチ  
ルカルバモイルエチル) - N-メチルカルバモイルシン  
ナモイル等]、 N- (低級アルコキシカルボニル低級ア  
ルキル) - N- (低級アルキル) カルバモイルアル低級  
20 アルケノイル [例えば N-メトキシカルボニルメチル-  
N-メチルカルバモイルシンナモイル、 N-メトキシカ  
ルボニルエチル- N-メチルカルバモイルシンナモイ  
ル、 N-エトキシカルボニルメチル- N-メチルカルバ  
モイルシンナモイル、 N-エトキシカルボニルエチル-  
25 N-メチルカルバモイルシンナモイル等]、 N- (カル

- ボキシ低級アルキル) - N - (低級アルキル) カルバモ  
イルアル低級アルケノイル [例えば N - カルボキシメチ  
ル - N - メチルカルバモイルシンナモイル、N - カル  
ボキシエチル - N - メチルカルバモイルシンナモイル  
5 等]、アリールカルバモイルアル低級アルケノイル [例  
えばフェニルカルバモイルシンナモイル、ナフチルカル  
バモイルシンナモイル等]、等、等の置換または無置換  
アル低級アルケノイルで該アリール部分は前記の低級ア  
ルキルまたは低級アルコキシで更に置換されていてもよ  
10 い、アル低級アルケノイル [例えばフェニルプロピオロ  
イル等]、例えば複素環低級アルケノイル [例えばモル  
ホリニルアクリロイル、ピリシルアクリロイル、チエニ  
ルアクリロイル等]、複素環低級アルキル複素環低級ア  
ルケノイル [例えばピリシルメチルピリシルアクリロイ  
15 ル、ピリシルエチルピリシルアクリロイル、キノリルエ  
チルピリシルアクリロイル等]、複素環低級アルケニル  
複素環低級アルケノイル [例えばピリシルビニルピリシ  
ルアクリロイル、キノリルビニルピリシルアクリロイル  
等]、アミノ複素環低級アルケノイル [例えばアミノピ  
20 リシルアクリロイル、等]、低級アルキルアミノ複素環  
低級アルケノイル [例えばメチルアミノピリシルアクリ  
ロイル、ジメチルアミノピリシルアクリロイル、等]、  
アシルアミノ複素環低級アルケノイル、例えば低級アル  
カノイルアミノ複素環低級アルケノイル [例えばアセチ  
25 ルアミノピリシルアクリロイル、プロピオニルアミノピ

リジルアクリロイル、等]、低級アルケノイルアミノ複素環低級アルケノイル [例えばアクリロイルアミノビリジルアクリロイル、クロトノイルアミノビリジルアクリロイル等]、複素環低級アルカノイルアミノ複素環低級アルケノイル [例えばビリジルアセチルアミノビリジルアクリロイル、チエニルアセチルアミノビリジルアクリロイル等]、低級アルキルで置換されていてもよい複素環カルボニルアミノ複素環低級アルケノイル [例えばビリジルカルボニルアミノビリジルアクリロイル、フリルカルボニルアミノビリジルアクリロイル、メチルビリジルカルボニルアミノビリジルアクリロイル等]、低級アルカノイルアミノ低級アルカノイルアミノ複素環低級アルケノイル [例えばアセチルアミノアセチルアミノビリジルアクリロイル、アセチルアミノプロピオニルアミノビリジルアクリロイル等]、低級アルコキシカルボニル低級アルカノイルアミノ複素環低級アルケノイル [例えばエトキシカルボニルアセチルアミノビリジルアクリロイル、エトキシカルボニルプロピオニルアミノビリジルアクリロイル等]、低級アルコキシ低級アルカノイルアミノ複素環低級アルケノイル [例えばメトキシアセチルアミノビリジルアクリロイル、メトキシプロピオニルアミノビリジルアクリロイル、エトキシプロピオニルアミノビリジルアクリロイル等] 等、低級アルキルウレイド複素環低級アルケノイル [例えばメチルウレイドビリジルアクリロイル、等]、アシル複素環低級アルケノイ



- ル、例えばカルボキシ複素環低級アルケノイル [例えばカルボキシビリシルアクリロイル、等]、低級アルコキシカルボニル複素環低級アルケノイル [例えばエトキシカルボニルビリシルアクリロイル、等]、低級アルカノイル複素環低級アルケノイル [例えばアセチルビリシルアクリロイル、アセチルテトラヒドロキノリルアクリロイル等]、低級アルキルカルバモイル複素環低級アルケノイル [例えばメチルカルバモイルビリシルアクリロイル、エチルカルバモイルビリシルアクリロイル、シメチルカルバモイルビリシルアクリロイル、ジエチルカルバモイルビリシルアクリロイル、イソプロピルカルバモイルビリシルアクリロイル、N-エチル-N-メチルカルバモイルビリシルアクリロイル等]、低級アルコキシ低級アルキルカルバモイル複素環低級アルケノイル [例えばメトキシメチルカルバモイルビリシルアクリロイル、メトキシエチルカルバモイルビリシルアクリロイル、メトキシプロピルカルバモイルビリシルアクリロイル、エトキシエチルカルバモイルビリシルアクリロイル、ビス(メトキシエチル)カルバモイルビリシルアクリロイル、等]、ヒドロキシ低級アルキルカルバモイル複素環低級アルケノイル [例えばヒドロキシメチルカルバモイルビリシルアクリロイル、ヒドロキシエチルカルバモイルビリシルアクリロイル、ビス(ヒドロキシエチル)カルバモイルビリシルアクリロイル、等]、複素環カルバモイル複素環低級アルケノイル [例えばビリシル

カルバモイルビリジルアクリロイル、モルホリニルカル  
バモイルビリジルアクリロイル、チエニルカルバモイル  
ビリジルアクリロイル、ピリミジニルカルバモイルビリ  
ジルアクリロイル等]、複素環低級アルキルカルバモイ  
5 ル複素環低級アルケノイル [例えばビリジルメチルカル  
バモイルビリジルアクリロイル、フリルメチルカルバモ  
イルビリジルアクリロイル、チエニルメチルカルバモイ  
ルビリジルアクリロイル等]、複素環カルボニル複素環  
低級アルケノイル [例えばモルホリノカルボニルビリジ  
10 ルアクリロイル、ピロリジニルカルボニルビリジルアク  
リロイル、ピペリジノカルボニルビリジルアクリロイル  
等]、低級アルケニルカルバモイル複素環低級アルケノ  
イル [例えばビニルカルバモイルビリジルアクリロイ  
ル、アリルカルバモイルビリジルアクリロイル等]、低  
15 級アルキニルカルバモイル複素環低級アルケノイル [例  
えばエチニルカルバモイルビリジルアクリロイル、プロ  
ピニルカルバモイルビリジルアクリロイル等]、等、等  
の置換または無置換複素環低級アルケノイルで該複素環  
部分は前記の低級アルキルまたは低級アルコキシで更に  
20 置換されていてもよい、置換基で置換されていてもよい  
複素環カルボニル [例えばフロイル、テノイル、ニコチ  
ノイル、イソニコチノイル、モルホリノカルボニル、ピ  
ペリジノカルボニル、4-メチル-1-ピペラジニルカル  
ボニル、4-エチル-1-ピペラジニルカルボニル、  
25 ジメチルアミノピペリジノカルボニル、4-メチルカル

- バモイル-1-ビペラジニルカルボニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジルカルボニル、ピロリジニルカルボニル、インドリルカルボニル等]、ニトロで置換されていてもよいアリールオキシカルボニル [例えばフェニルオキシカルボニル、ニトロフェニルオキシカルボニル等]、ニトロで置換されていてもよいアル低級アルコキシカルボニル [例えばベンジルオキシカルボニル、ニトロベンジルオキシカルボニル等]、例えば
- カルバモイル、低級アルキルカルバモイル [例えばメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、イソブチルカルバモイル、第三級ブチルカルバモイル、ペンチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、N-エチル-N-メチルカルバモイル等]、カルボキシ低級アルキルカルバモイル [例えばカルボキシメチルカルバモイル、カルボキシエチルカルバモイル等]、エステル化されたカルボキシ低級アルキルカルバモイル、例えば低級アルコキシカルボニル低級アルキルカルバモイル [例えばメトキシカルボニルメチルカルバモイル、エトキシカルボニルメチルカルバモイル、エトキシカルボニルエチルカルバモイル等]、低級アルケニルカルバモイル [例えばビニルカルバモイル、アリルカルバモイル等]、シクロ低級アルキルカルバモイル [例えばシクロプロピルカルバモイル、シクロブチルカルバモイル、シクロペンチルカルバモイル、シ

- クロヘキシルカルバモイル等]、ハロ低級アルカノイルカルバモイル [例えばトリクロロアセチルカルバモイル等]、置換または無置換アリールカルバモイル、例えばアリールカルバモイル [例えばフェニルカルバモイル、
- 5 トリルカルバモイル、キシリルカルバモイル、ナフチルカルバモイル、エチルフェニルカルバモイル等]、アリールチオカルバモイル [例えばフェニルチオカルバモイル等]、低級アルコキシアリールカルバモイル [例えばメトキシフェニルカルバモイル等]、ハロアリールカルバモイル [例えばフルオロフェニルカルバモイル、ク
- 10 ロロフェニルカルバモイル等]、ハロ低級アルキルアリールカルバモイル [例えばトリフルオロメチルフェニルカルバモイル等]、ニトロアリールカルバモイル [例えばニトロフェニルカルバモイル等]、シアノアリールカルバモイル [例えばシアノフェニルカルバモイル
- 15 等]、ヒドロキシ低級アルキルアリールカルバモイル [例えばヒドロキシメチルフェニルカルバモイル、ヒドロキシエチルフェニルカルバモイル等]、アミノアリールカルバモイル [例えばアミノフェニルカルバモイル
- 20 等]、低級アルキルアミノアリールカルバモイル [例えばメチルアミノフェニルカルバモイル、エチルアミノフェニルカルバモイル、ジメチルアミノフェニルカルバモイル等]、低級アルカノイルアミノアリールカルバモイル [例えばアセチルアミノフェニルカルバモイル、ブ
- 25 ロピオニルアミノフェニルカルバモイル等]、N-低級

- アルカノイル-N-低級アルキルアミノアリールカルバモイル [例えばN-アセチル-N-メチルアミノフェニルカルバモイル、N-プロピオニル-N-メチルアミノフェニルカルバモイル等]、低級アルコキシ低級アルカノイルアミノアリールカルバモイル [例えばメトキシアセチルアミノフェニルカルバモイル、メトキシプロピオニルアミノフェニルカルバモイル、等]、低級アルコキシカルボニル低級アルカノイルアミノアリールカルバモイル [例えばエトキシカルボニルアセチルアミノフェニルカルバモイル、メトキシカルボニルプロピオニルアミノフェニルカルバモイル、等]、カルボキシアミノアリールカルバモイル [例えばカルボキシアミノフェニルカルバモイル等]、低級アルコキシカルボニルアミノアリールカルバモイル [例えばエトキシカルボニルアミノフェニルカルバモイル等]、複素環カルボニルアミノアリールカルバモイル [例えばピリジルカルボニルアミノフェニルカルバモイル、フリルカルボニルアミノフェニルカルバモイル、モルホリノカルボニルアミノフェニルカルバモイル等]、複素環低級アルカノイルアミノアリールカルバモイル [例えばピリジリアセチルアミノフェニルカルバモイル、チエニリアセチルアミノフェニルカルバモイル等]、アロイルアミノアリールカルバモイル [例えばベンゾイルアミノフェニルカルバモイル等]、ウレイドアリールカルバモイル [例えばウレイドフェニルカルバモイル等]、低級アルキルウレイドア

- リアルカルバモイル [例えばメチルウレイドフェニルカルバモイル、エチルウレイドフェニルカルバモイル等]、ヒドロキシイミノ低級アルキルアリールカルバモイル [例えばヒドロキシイミノエチルフェニルカルバモイル等]、低級アルコキシイミノ低級アルキルアリールカルバモイル [例えばメトキシイミノエチルフェニルカルバモイル等]、
- 5 低級アルキルヒドラゾノ低級アルキルアリールカルバモイル [例えばメチルヒドラゾノエチルフェニルカルバモイル、ジメチルヒドラゾノエチルフェニルカルバモイル等]、置換されていてもよい複素環アリールカルバモイル [例えばオキソピロリジニルフェニルカルバモイル、オキソピペリジノフェニルカルバモイル、ジオキソピロリジニルフェニルカルバモイル、オキソオキサゾリジニルフェニルカルバモイル、ピロリルフェニルカルバモイル、等]、アシルアリールカルバモイル、例えばカルボキシアリールカルバモイル [例えばカルボキシフェニルカルバモイル等]、低級アルコシカルボニルアリールカルバモイル [例えばエトシカルボニルフェニルカルバモイル等]、複素環カルボニルアリールカルバモイル [例えばモルホリノカルボニルフェニルカルバモイル、ピロリジニルカルボニルフェニルカルバモイル、ピペリジノカルボニルフェニルカルバモイル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジルカルボニルフェニルカルバモイル、ピペラジニルカルボニルフェニルカルバモイル、チ
- 10 15 20 25

- オモルホリノカルボニルフェニルカルバモイル等]、低級アルキルで置換された複素環カルボニルアリールカルバモイル [例えばメチルピペラジニルカルボニルフェニルカルバモイル、エチルピペラジニルカルボニルフェニルカルバモイル等]、アリールで置換された複素環カルボニルアリールカルバモイル [例えばフェニルピペラジニルカルボニルフェニルカルバモイル等]、複素環基で置換された複素環カルボニルアリールカルバモイル [例えばピリジルピペラジニルカルボニルフェニルカルバモイル等]、低級アルカノイルで置換された複素環カルボニルアリールカルバモイル [例えばアセチルピペラジニルカルボニルフェニルカルバモイル等]、低級アルコキシカルボニルで置換された複素環カルボニルアリールカルバモイル [例えばエトキシカルボニルピペラジニルカルボニルフェニルカルバモイル等]、低級アルキルアミノで置換された複素環カルボニルアリールカルバモイル [例えばメチルアミノピペラジニルカルボニルフェニルカルバモイル、ジメチルアミノピペリジノカルボニルフェニルカルバモイル等]、低級アルキルカルバモイルで置換された複素環カルボニルアリールカルバモイル [例えばメチルカルバモイルピペラジニルカルボニルフェニルカルバモイル等]、カルバモイルアリールカルバモイル [例えばカルバモイルフェニルカルバモイル等]、低級アルキルカルバモイルアリールカルバモイル [例えばメチルカルバモイルフェニルカルバモイル、エ

- チルカルバモイルフェニルカルバモイル、プロピルカル  
バモイルフェニルカルバモイル、ジメチルカルバモイル  
フェニルカルバモイル、ジエチルカルバモイルフェニル  
カルバモイル、N-エチル-N-メチルカルバモイル  
5 フェニルカルバモイル、N-イソプロピル-N-メチル  
カルバモイルフェニルカルバモイル等]、ヒドロキシ低  
級アルキルカルバモイルアリールカルバモイル [例えば  
ヒドロキシメチルカルバモイルフェニルカルバモイル、  
ヒドロキシエチルカルバモイルフェニルカルバモイル、  
10 ビス(ヒドロキシエチル)カルバモイルフェニルカルバ  
モイル等]、N-(ヒドロキシ低級アルキル)-N-  
(低級アルキル)カルバモイルアリールカルバモイル  
[例えばN-(ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバ  
モイルフェニルカルバモイル等]、低級アルコキシ低級  
15 アルキルカルバモイルアリールカルバモイル [例えばメ  
トキシメチルカルバモイルフェニルカルバモイル、エト  
キシエチルカルバモイルフェニルカルバモイル、メトキ  
シエチルカルバモイルフェニルカルバモイル、ビス(メ  
トキシエチル)カルバモイルフェニルカルバモイル、ビ  
20 ス(エトキシエチル)カルバモイルフェニルカルバモイ  
ル等]、  
N-(低級アルコキシ低級アルキル)-N-(低級アル  
キル)カルバモイルアリールカルバモイル [例えばN-  
(メトキシエチル)-N-メチルカルバモイルフェニル  
25 カルバモイル、N-(メトキシプロピル)-N-メチル



- カルバモイルフェニルカルバモイル等]、低級アルキル  
アミノ低級アルキルカルバモイルアリールカルバモイル  
[例えばメチルアミノエチルカルバモイルフェニルカル  
バモイル、ジメチルアミノエチルカルバモイルフェニル  
カルバモイル等]、N-（低級アルキルアミノ低級アル  
5 キル）-N-（低級アルキル）カルバモイルアリールカ  
ルバモイル[例えばN-（ジメチルアミノエチル）-N  
-メチルカルバモイルフェニルカルバモイル、N-（ジ  
メチルアミノプロピル）-N-メチルカルバモイルフェ  
ニルカルバモイル等]、複素環カルバモイルアリールカ  
10 ルバモイル[例えばモルホリニルカルバモイルフェニル  
カルバモイル、チエニルカルバモイルフェニルカルバモ  
イル、ピリジルカルバモイルフェニルカルバモイル、ピ  
リミジニルカルバモイルフェニルカルバモイル等]、N  
15 -（複素環）-N-（低級アルキル）カルバモイルア  
リールカルバモイル[例えばN-ピリジル-N-メチル  
カルバモイルフェニルカルバモイル等]、複素環低級ア  
ルキルカルバモイルアリールカルバモイル[例えばピリ  
20 ジルメチルカルバモイルフェニルカルバモイル、ピリジ  
ルエチルカルバモイルフェニルカルバモイル、チエニル  
メチルカルバモイルフェニルカルバモイル等]、N-  
（複素環低級アルキル）-N-（低級アルキル）カルバ  
モイルアリールカルバモイル[例えばN-ピリジルメ  
25 チル-N-メチルカルバモイルフェニルカルバモイル  
等]、N-（複素環低級アルキル）-N-（低級アルコ

- キシ低級アルキル)カルバモイルアリールカルバモイル  
[例えばN-ピリジルメチル-N-メトキシエチルカル  
バモイルフェニルカルバモイル等]、アリールカルバモ  
イルアリールカルバモイル[例えばフェニルカルバモイ  
5 ルフェニルカルバモイル等]、低級アルキルアミノア  
リールカルバモイルアリールカルバモイル[例えばジメ  
チルアミノフェニルカルバモイルフェニルカルバモイル  
等]、  
低級アルカノイルアリールカルバモイル[例えばアセチ  
10 ルフェニルカルバモイル、プロピオニルフェニルカルバ  
モイル等]等、等、アル低級アルキルカルバモイル[例  
えばベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイル  
等]、複素環カルバモイル[例えばフリルカルバモイ  
ル、チエニルカルバモイル、ピリジルカルバモイル、キ  
15 ノリルカルバモイル、イソキノリルカルバモイル、ピリ  
ミジニルカルバモイル、ピラゾリルカルバモイル等]、  
複素環低級アルキルカルバモイル[例えばピリジルメチ  
ルカルバモイル、ピリジリエチルカルバモイル、フリ  
ルメチルカルバモイル、チエニルメチルカルバモイル  
20 等]、アリールアミノカルバモイル[例えばフェニルア  
ミノカルバモイル等]、アロイルカルバモイル[例えば  
ベンゾイルカルバモイル等]等の置換もしくは無置換カ  
ルバモイルまたはチオカルバモイル、低級アルキルスル  
ホニル[例えばメシル、エチルスルホニル、プロピルス  
25 ルホニル、イソプロピルスルホニル、第三級ブチルスル

ホニル、ベンチルスルホニル等]、アリールスルホニル  
[例えばトシル、フェニルスルホニル等]、アル低級アル  
キルスルホニル [例えばベンジルスルホニル、フェネ  
チルスルホニル等]、アル低級アルケニルスルホニル  
5 [例えばスチリルスルホニル、シンナミルスルホニル  
等]、フタロイル、下記の置換または無置換アミノ酸残  
基などが挙げられる。

好適な「アミノ酸残基」としては天然または人工のも  
のが挙げられ、かかるアミノ酸としては、グリシン、サ  
10 ルコシン、アラニン、 $\beta$ -アラニン、バリン、ノルバリ  
ン、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシン、セリン、  
トレオニン、システイン、メチオニン、フェニルアラニ  
ン、フェニルグリシン、トリプトファン、チロシン、プ  
ロリン、ヒドロキシプロリン、グルタミン酸、アスパラ  
15ギン酸、グルタミン、アスパラギン、リシン、アルギニ  
ン、ヒスチジン、オルニチン等が挙げられ、この中でよ  
り好ましいものは、グリシン、サルコシン、アラニン、  
 $\beta$ -アラニン、およびプロリンであり、最も好ましいも  
のはグリシンである。該アミノ酸残基は、前記の低級アル  
20キル、前記のアリール、前記のアシル、アル低級アル  
キル [例えばベンジル、フェネチル、トリチル等]、シ  
クロアルキル [例えばシクロプロピル、シクロブチル、  
シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シ  
クロオクチル、アダマンチル等]、前記の複素環基、複  
25素環低級アルキル [例えばピリジルメチル、ピリジルエ

チル、イミダゾリルメチル、フリルメチル、チエニルメチル、モルホリノメチル、ピペリジノメチル等]、置換または無置換アミジノ [例えばアミジノ、メチルアミジノ、N-エチル-N'-シアノアミジノ、等]、等の適当な置換基で置換されていてもよい。

該適当な置換基で置換されたアミノ酸残基の好適な例としては、低級アルキルで置換されたアミノ酸残基 [例えばエチルグリシル、イソプロピルグリシル、ジメチルグリシル、ジエチルグリシル、エチルサルコシル、イソプロピルサルコシル、メチルアラニル、メチル- $\beta$ -アラニル、ジメチル- $\beta$ -アラニル等]、アリールで置換されたアミノ酸残基 [例えばN-フェニルグリシル、N-トリルグリシル、N-フェニルアラニル、N-フェニルサルコシル等]、アル低級アルキルで置換されたアミノ酸残基 [例えばベンジルグリシル、トリチルグリシル、フェネチルグリシル、ベンジルサルコシル、ベンジルアラニル等]、複素環基で置換されたアミノ酸残基 [例えばモルホリノグリシル、ピペリジノグリシル、ピリジルグリシル等]、複素環低級アルキルで置換されたアミノ酸残基 [例えばピリジルメチルグリシル、イミダゾリルメチルグリシル、フリルメチルグリシル、チエニルメチルグリシル等]、シクロアルキルで置換されたアミノ酸残基 [例えばシクロプロピルグリシル、シクロブチルグリシル、シクロペンチルグリシル、シクロヘキシルグリシル、シクロヘプチルグリシル、シクロオクチル

グリシル、アダマンチルグリシル、シクロヘキシルサル  
コシル、シクロヘプチルサルコシル、シクロヘキシルア  
ラニル等]、置換されていてもよいアミノで置換され  
たアミノ酸残基 [例えばアミノグリシル、メチルアミ  
5 ジノグリシル、N-エチル-N'-シアノアミノグリ  
シル、等]、例えばアルカノイルで置換されたアミノ酸  
残基 [例えばホルミルグリシル、アセチルグリシル、ア  
セチルサルコシル、アセチルアラニル、アセチル- $\beta$ -  
アラニル、プロピオニルグリシル、ブチルグリシル、  
10 イソブチルグリシル、バレリルグリシル、イソバレリ  
ルグリシル、ピバロイルグリシル、ヘキサノイルグリシ  
ル、ヘプタノイルグリシル等]、ハロ低級アルカノイル  
で置換されたアミノ酸残基 [例えばトリフルオロアセチ  
ルグリシル、トリフルオロアセチルサルコシル、トリフ  
15 ルオロアセチルアラニル、ブromoアセチルグリシル、ヘ  
プタフルオロブチルグリシル等]、ヒドロキシ低級ア  
ルカノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばグリコロ  
イルグリシル、グリコロイルサルコシル、ラクトイルグ  
リシル、ラクトイルアラニル等]、低級アルキルスルホ  
20 ニルオキシ低級アルカノイルで置換されたアミノ酸残基  
[例えばメシルオキシアセチルグリシル、エチルスルホ  
ニルオキシアセチルグリシル、メシルオキシアセチルサ  
ルコシル等]、低級アルコキシ低級アルカノイルで置換  
されたアミノ酸残基 [例えばメトキシアセチルグリシ  
25 ル、エトキシアセチルグリシル、メトキシアセチルサル

- コシル、メトキシプロピオニルアラニル等]、アリール  
オキシ低級アルカノイルで置換されたアミノ酸残基 [例  
えばフェニルオキシアセチルグリシル、フェニルオキシ  
プロピオニルグリシル、フェニルオキシアセチルサルコ  
5 シル等]、低級アルキルチオ低級アルカノイルで置換さ  
れたアミノ酸残基 [例えばメチルチオアセチルグリシ  
ル、メチルチオプロピオニルグリシル等]、  
低級アルキルカルバモイル低級アルカノイルで置換され  
たアミノ酸残基 [例えばメチルカルバモイルプロピオニ  
10 ルグリシル、メチルカルバモイルプロピオニルアラニル  
等]、低級アルカノイルオキシ低級アルカノイルで置換  
されたアミノ酸残基 [例えばアセチルオキシアセチルグ  
リシル、アセチルオキシアセチルサルコシル、プロピオ  
ニルオキシアセチルグリシル、アセチルオキシプロピオ  
15 ニルアラニル等]、カルボキシ低級アルカノイルで置換  
されたアミノ酸残基 [例えばカルボキシアセチルグリシ  
ル、カルボキシプロピオニルグリシル、カルボキシプロ  
ピオニルサルコシル、カルボキシアセチルアラニル  
等]、低級アルコキシカルボニル低級アルカノイルで置  
20 換されたアミノ酸残基 [例えばメトキシカルボニルアセ  
チルグリシル、エトキシカルボニルプロピオニルグリシ  
ル、メトキシカルボニルアセチルサルコシル等]、アル  
低級アルカノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えば  
フェニルアセチルグリシル、フェニルアセチルサルコシ  
25 ル、フェニルプロピオニルアラニル、フェニルプロピオ

ニルグリシル、ナフチルアセチルグリシル、フェニルブ  
チリルグリシル等]、置換されていてもよい複素環低級  
アルカノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばモルホ  
リノアセチルグリシル、チオモルホリノアセチルグリシ  
5 ル、そのオキシドまたはジオキシド、ピリジルアセチル  
グリシル、モルホリノプロピオニルアラニル、イミダゾ  
リルアセチルグリシル、ピペリジノアセチルグリシル、  
ピロリジニルアセチルグリシル、ヘキサメチレンイミノ  
アセチルグリシル、メチルピペラジニルアセチルグリシ  
10 ル、ピリジルピペラジニルアセチルグリシル等]、低級  
アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばアクリ  
ロイルグリシル、クロトノイルグリシル、3-ペンテノ  
イルグリシル、3-ブテノイルグリシル、4-ペンテノ  
イルグリシル、3-ブテノイルサルコシル等]、例えば  
15 アル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例え  
ばシンナモイルグリシル、アロシンナモイルグリシル、  
 $\alpha$ -メチルシンナモイルグリシル、4-メチルシンナモ  
イルグリシル、シンナモイルサルコシル等]、低級アル  
コキシアル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基  
20 [例えばメトキシシンナモイルグリシル、エトキシシン  
ナモイルグリシル、ジメトキシシンナモイルグリシル  
等]、低級アルキレンジオキシアル低級アルケノイルで  
置換されたアミノ酸残基 [例えばメチレンジオキシシン  
ナモイルグリシル、エチレンジオキシシンナモイルグリ  
25 シル、等]、ニトロアル低級アルケノイルで置換され

たアミノ酸残基 [例えばニトロシンナモイルグリシル等]、シアノアル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばシアノシンナモイルグリシル等]、ハロアル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばクロロシンナモイルグリシル、フルオロシンナモイルグリシル等]、ヒドロキシアル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばヒドロキシシンナモイルグリシル等]、ヒドロキシ低級アルコキシアル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばヒドロキシメトキシシンナモイルグリシル、ヒドロキシエトキシシンナモイルグリシル等]、

アミノ低級アルコキシアル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばアミノエトキシシンナモイルグリシル等]、低級アルキルアミノ低級アルコキシアル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばメチルアミノメトキシシンナモイルグリシル、ジメチルアミノエトキシシンナモイルグリシル等]、複素環低級アル

コキシアル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばピリジルメトキシシンナモイルグリシル等]、置換されていてもよい複素環アル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばモルホリノシンナモイルグリシル、メチルピペラジニルシンナモイルグリシル、ピロリジニルシンナモイルグリシル、オキソピロリジニルシンナモイルグリシル、オキソピペリジノシンナモイルグリシル、ジオキソピロリジニルシンナモイルグリシ



ル、オキソオキサゾリジニルシンナモイルグリシル、ピ  
ロリルシンナモイルグリシル、テトラゾリルシンナモイ  
ルグリシル等]、複素環低級アルキルアル低級アルケノ  
イルで置換されたアミノ酸残基 [例えばピリジルメチル  
5 シンナモイルグリシル、ピリジリエチルシンナモイルグ  
リシル、キノリリエチルシンナモイルグリシル等]、複  
素環低級アルケニルアル低級アルケノイルで置換された  
アミノ酸残基 [例えばピリジルビニルシンナモイルグリ  
シル、キノリルビニルシンナモイルグリシル等]、  
10 アミノアル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基  
[例えばアミノシンナモイルグリシル等]、低級アルキ  
ルアミノアル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残  
基 [例えばメチルアミノシンナモイルグリシル、ジメチ  
ルアミノシンナモイルグリシル等]、アシルアミノアル  
15 低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基、例えば低  
級アルカノイルアミノアル低級アルケノイルで置換され  
たアミノ酸残基 [例えばアセチルアミノシンナモイルグ  
リシル、プロピオニルアミノシンナモイルグリシル、イ  
ソブチリルアミノシンナモイルグリシル等]、シクロア  
20 ルキル低級アルカノイルアミノアル低級アルケノイルで  
置換されたアミノ酸残基 [例えばシクロペンチルアセチ  
ルアミノシンナモイルグリシル、シクロヘキシルアセチ  
ルアミノシンナモイルグリシル、アダマンチルアセチル  
アミノシンナモイルグリシル等]、シクロアルキルカル  
25 ボニルアミノアル低級アルケノイルで置換されたアミノ

- 酸残基 [例えばシクロプロピルカルボニルアミノシンナ  
モイルグリシル、シクロペンチルカルボニルアミノシン  
ナモイルグリシル、シクロヘキシルカルボニルアミノシ  
ンナモイルグリシル、アダマンチルカルボニルアミノシ  
ンナモイルグリシル等]、低級アルケノイルアミノアル  
5 低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばア  
クリロイルアミノシンナモイルグリシル、クロトノイル  
アミノシンナモイルグリシル等]、低級アルコキシカル  
ボニルアミノアル低級アルケノイルで置換されたアミノ  
10 酸残基 [例えばメトキシカルボニルアミノシンナモイル  
グリシル、エトキシカルボニルアミノシンナモイルグリ  
シル等]、ヒドロキシ低級アルカノイルアミノアル低級  
アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばヒドロ  
キシアセチルアミノシンナモイルグリシル、ヒドロキシ  
15 プロピオニルアミノシンナモイルグリシル等]、低級ア  
ルコキシ低級アルカノイルアミノアル低級アルケノイル  
で置換されたアミノ酸残基 [例えばメトキシアセチルア  
ミノシンナモイルグリシル、メトキシプロピオニルアミ  
ノシンナモイルグリシル等]、ハロ低級アルカノイルア  
20 ミノアル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基  
[例えばクロロアセチルアミノシンナモイルグリシル、  
ブロモブチリルアミノシンナモイルグリシル、トリフル  
オロアセチルアミノシンナモイルグリシル等]、アミノ  
低級アルカノイルアミノアル低級アルケノイルで置換さ  
25 れたアミノ酸残基 [例えばアミノアセチルアミノシンナ

モイルグリシル、アミノプロピオニルアミノシンナモイル  
グリシル、等]、低級アルキルアミノ低級アルカノイル  
アミノアル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残  
基 [例えばメチルアミノアセチルアミノシンナモイルグ  
5 リシル、ジメチルアミノアセチルアミノシンナモイルグ  
リシル、等]、低級アルカノイルアミノ低級アルカノイ  
ルアミノアル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残  
基 [例えばアセチルアミノアセチルアミノシンナモイル  
グリシル、アセチルアミノプロピオニルアミノシンナモ  
10 イルグリシル、等]、カルボキシ低級アルカノイルアミ  
ノアル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例  
えばカルボキシアセチルアミノシンナモイルグリシル、  
カルボキシプロピオニルアミノシンナモイルグリシル、  
等]、低級アルコキシカルボニル低級アルカノイルアミ  
15 ノアル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例  
えばエトキシカルボニルアセチルアミノシンナモイルグ  
リシル、エトキシカルボニルプロピオニルアミノシンナ  
モイルグリシル、等]、低級アルコキシカルボニル低級  
アルケノイルアミノアル低級アルケノイルで置換された  
20 アミノ酸残基 [例えばエトキシカルボニルアクリロイル  
アミノシンナモイルグリシル、等]、ハロ低級アルコキ  
シカルボニルアミノアル低級アルケノイルで置換された  
アミノ酸残基 [例えばクロロエトキシカルボニルアミノ  
シンナモイルグリシル、等]、置換されていてもよい複  
25 素環低級アルカノイルアミノアル低級アルケノイルで置

- 換されたアミノ酸残基 [例えばピリジルアセチルアミノ  
シンナモイルグリシル、チエニルアセチルアミノシンナ  
モイルグリシル、メチルピロリルアセチルアミノシンナ  
モイルグリシル等]、アロイルアミノアル低級アルケノ  
5 イルで置換されたアミノ酸残基 [例えばベンゾイルアミ  
ノシンナモイルグリシル等]、置換されていてもよい複  
素環カルボニルアミノアル低級アルケノイルで置換され  
たアミノ酸残基 [例えばピリジルカルボニルアミノシン  
ナモイルグリシル、モルホリノカルボニルアミノシンナ  
10 モイルグリシル、フリルカルボニルアミノシンナモイル  
グリシル、チエニルカルボニルアミノシンナモイルグリ  
シル、オキサゾリルカルボニルアミノシンナモイルグリ  
シル、メチルオキサゾリルカルボニルアミノシンナモイ  
ルグリシル、ジメチルイソキサゾリルカルボニルアミノ  
15 シンナモイルグリシル、イミダゾリルカルボニルアミノ  
シンナモイルグリシル、メチルイミダゾリルカルボニル  
アミノシンナモイルグリシル、ピペリジルカルボニルア  
ミノシンナモイルグリシル、エチルピペリジルカルボニ  
ルアミノシンナモイルグリシル、アセチルピペリジルカ  
20 ルボニルアミノシンナモイルグリシル、ピロリジニルカ  
ルボニルアミノシンナモイルグリシル、アセチルピロリ  
ジニルカルボニルアミノシンナモイルグリシル、第三級  
ブトキシカルボニルピロリジニルカルボニルアミノシン  
ナモイルグリシル、等]、  
25 低級アルキルスルホニルアミノアル低級アルケノイルで

置換されたアミノ酸残基 [例えばメシルアミノシンナモイル、エチルスルホニルアミノシンナモイルグリシル等]、等、N-(低級アルカノイル)-N-(低級アルキル)アミノアル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばN-アセチル-N-メチルアミノシンナモイルグリシル、N-アセチル-N-エチルアミノシンナモイルグリシル、N-プロピオニル-N-メチルアミノシンナモイルグリシル、等]、N-(低級アルコキシ低級アルカノイル)-N-(低級アルキル)アミノアル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばN-メトキシアセチル-N-メチルアミノシンナモイルグリシル、N-メトキシプロピオニル-N-メチルアミノシンナモイルグリシル、等]、N-(低級アルカノイル)-N-(複素環低級アルキル)アミノアル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばN-アセチル-N-ピリジルメチルアミノシンナモイルグリシル、等]、N-(低級アルカノイル)-N-(低級アルコキシ低級アルキル)アミノアル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばN-アセチル-N-メトキシエチルアミノシンナモイルグリシル、N-アセチル-N-メトキシメチルアミノシンナモイルグリシル、N-プロピオニル-N-メトキシエチルアミノシンナモイルグリシル等]、N-(低級アルカノイル)-N-(低級アルコキシカルボニル低級アルキル)アミノアル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばN-アセチル-N-メトキシエチルアミノシンナモイルグリシル等]

- ル-N-第三級ブトキシカルボニルメチルアミノシンナ  
モイルグリシル、N-アセチル-N-第三級ブトキシカ  
ルボニルエチルアミノシンナモイルグリシル、N-プロ  
ピオニル-N-第三級ブトキシカルボニルメチルアミノ  
5 シンナモイルグリシル等]、N-(低級アルカノイル)  
-N-(カルボキシ低級アルキル)アミノアル低級アル  
ケノイルで置換されたアミノ酸残基[例えばN-アセチ  
ル-N-カルボキシメチルアミノシンナモイルグリシ  
ル、N-アセチル-N-カルボキシエチルアミノシンナ  
10 モイルグリシル、N-プロピオニル-N-カルボキシメ  
チルアミノシンナモイルグリシル等]、N-(低級アル  
コキシ低級アルカノイル)-N-(複素環低級アルキ  
ル)アミノアル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸  
残基[例えばN-メトキシアセチル-N-ピリジルメチ  
15 ルアミノシンナモイルグリシル、N-メトキシプロピオ  
ニル-N-ピリジルメチルアミノシンナモイルグリシル  
等]、N-(複素環カルボニル)-N-(低級アルコキ  
シ低級アルキル)アミノアル低級アルケノイルで置換さ  
れたアミノ酸残基[例えばN-ピリジルカルボニル-N  
20 -メトキシメチルアミノシンナモイルグリシル、N-ピ  
リジルカルボニル-N-メトキシエチルアミノシンナモ  
イルグリシル、N-チエニルカルボニル-N-メトキシ  
エチルアミノシンナモイルグリシル等]、ウレイドアル  
低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基[例えばウ  
25 レイドシンナモイルグリシル等]、低級アルキルウレイ

ドアル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばメチルウレイドシンナモイルグリシル、エチルウレイドシンナモイルグリシル、ジメチルウレイドシンナモイルグリシル等]、

- 5 複素環ウレイドアル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばピリシルウレイドシンナモイルグリシル、ピリミジニルウレイドシンナモイルグリシル、チエニルウレイドシンナモイルグリシル、等]、アシルアル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基、例えば低級アルカノイルアル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばホルミルシンナモイルグリシル、アセチルシンナモイルグリシル、プロピオニルシンナモイルグリシル等]、カルボキシアル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばカルボキシシンナモイルグリシル、等]、低級アルコキシカルボニルアル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばメトキシカルボニルシンナモイルグリシル、エトキシカルボニルシンナモイルグリシル、等]、カルバモイルアル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばカルバモイルシンナモイルグリシル等]、低級アルキルカルバモイルアル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばメチルカルバモイルシンナモイルグリシル、エチルカルバモイルシンナモイルグリシル、ジメチルカルバモイルシンナモイルグリシル、プロピルカルバモイルシンナモイルグリシル、イソプロピルカルバモイルシンナモ

イルグリシル、ジエチルカルバモイルシンナモイルグリ  
シル、N-メチル-N-エチルカルバモイルシンナモイ  
ルグリシル等]、ヒドロキシ低級アルキルカルバモイル  
アル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例え  
5 ばヒドロキシエチルカルバモイルシンナモイルグリシ  
ル、ビス(ヒドロキシエチル)カルバモイルシンナモイ  
ルグリシル等]、N-(ヒドロキシ低級アルキル)-N  
-(低級アルキル)カルバモイルアル低級アルケノイル  
で置換されたアミノ酸残基 [例えばN-ヒドロキシエチ  
10 ル-N-メチルカルバモイルシンナモイルグリシル、  
等]、低級アルコキシ低級アルキルカルバモイルアル低  
級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [たとえばメ  
トキシメチルカルバモイルシンナモイルグリシル、メト  
キシエチルカルバモイルシンナモイルグリシル、ビス  
15 (メトキシエチル)カルバモイルシンナモイルグリシ  
ル、エトキシエチルカルバモイルシンナモイルグリシ  
ル、メトキシプロピルカルバモイルシンナモイルグリシ  
ル、ビス(エトキシエチル)カルバモイルシンナモイル  
グリシル、等]、N-(低級アルコキシ低級アルキル)  
20 -N-(低級アルキル)カルバモイル低級アルケノイル  
で置換されたアミノ酸残基 [例えばN-メトキシエチル  
-N-メチルカルバモイルシンナモイルグリシル、N-  
エトキシエチル-N-メチルカルバモイルシンナモイル  
グリシル等]、複素環低級アルキルカルバモイルアル低  
25 級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばピリ



シルメチルカルバモイルシンナモイルグリシル、フリル  
メチルカルバモイルシンナモイルグリシル、チエニルメ  
チルカルバモイルシンナモイルグリシル等]、N-（複  
素環低級アルキル）-N-（低級アルキル）カルバモイ  
5 ルアル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例  
えばN-ピリジルメチル-N-メチルカルバモイルシン  
ナモイルグリシル等]、複素環カルバモイルアル低級ア  
ルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばモルホリ  
ニルカルバモイルシンナモイルグリシル、チエニルカル  
10 バモイルシンナモイルグリシル、ピリジルカルバモイル  
シンナモイルグリシル、ピリミジニルカルバモイルシン  
ナモイルグリシル、テトラゾリルカルバモイルシンナモ  
イルグリシル等]、置換されていてもよい複素環カルボ  
ニルアル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基  
15 [例えばモルホリノカルボニルシンナモイルグリシル、  
ピロリジニルカルボニルシンナモイルグリシル、ピペリ  
ジノカルボニルシンナモイルグリシル、テトラヒドロピ  
リジルカルボニルシンナモイルグリシル、メチルピペラ  
ジニルカルボニルシンナモイルグリシル等]、低級アル  
20 ケニルカルバモイルアル低級アルケノイルで置換された  
アミノ酸残基 [例えばビニルカルバモイルシンナモイル  
グリシル、アリルカルバモイルシンナモイルグリシル、  
メチルプロペニルカルバモイルシンナモイルグリシル  
等]、低級アルキニルカルバモイルアル低級アルケノイ  
25 ルで置換されたアミノ酸残基 [例えばエチニルカルバモ

イルシンナモイルグリシル、プロピニルカルバモイルシン  
ンナモイルグリシル等]、アミノ低級アルキルカルバモ  
イルアル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基  
[例えばアミノメチルカルバモイルシンナモイルグリシ  
5 ル、アミノエチルカルバモイルシンナモイルグリシル  
等]、低級アルキルアミノ低級アルキルカルバモイルア  
ル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えば  
メチルアミノメチルカルバモイルシンナモイルグリシ  
ル、メチルアミノエチルカルバモイルシンナモイルグリ  
10 シル、エチルアミノエチルカルバモイルシンナモイルグ  
リシル、ジメチルアミノエチルカルバモイルシンナモイ  
ルグリシル等]、低級アルキルカルバモイルオキシ低級  
アルキルカルバモイルアル低級アルケノイルで置換され  
たアミノ酸残基 [例えばメチルカルバモイルオキシメチ  
15 ルカルバモイルシンナモイルグリシル、メチルカルバモ  
イルオキシエチルカルバモイルシンナモイルグリシル、  
エチルカルバモイルオキシエチルカルバモイルシンナモ  
イルグリシル、ジメチルカルバモイルオキシエチルカル  
バモイルシンナモイルグリシル等]、低級アルキルカル  
20 バモイル低級アルキルカルバモイルアル低級アルケノイ  
ルで置換されたアミノ酸残基 [例えばメチルカルバモイ  
ルメチルカルバモイルシンナモイルグリシル、メチルカ  
ルバモイルエチルカルバモイルシンナモイルグリシル、  
エチルカルバモイルエチルカルバモイルシンナモイルグ  
25 リシル、ジメチルカルバモイルエチルカルバモイルシン

ナモイルグリシル等]、低級アルコキシカルボニル低級アルキルカルバモイルアル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばメトキシカルボニルメチルカルバモイルシンナモイルグリシル、メトキシカルボニルエチルカルバモイルシンナモイルグリシル、エトキシカルボニルメチルカルバモイルシンナモイルグリシル、エトキシカルボニルエチルカルバモイルシンナモイルグリシル等]、カルボキシ低級アルキルカルバモイルアル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばカルボキシメチルカルバモイルシンナモイルグリシル、カルボキシエチルカルバモイルシンナモイルグリシル等]、  
(低級アルキルカルバモイルーアル低級アルキル)カルバモイルアル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えば(メチルカルバモイルーフェネチル)カルバモイルシンナモイルグリシル、(エチルカルバモイルーフェネチル)カルバモイルシンナモイルグリシル等]、  
(低級アルコキシカルボニルーアル低級アルキル)カルバモイルアル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えば(メトキシカルボニルーフェネチル)カルバモイルシンナモイルグリシル、(エトキシカルボニルーフェネチル)カルバモイルシンナモイルグリシル等]、  
(カルボキシーアル低級アルキル)カルバモイルアル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えば(カルボキシーフェネチル)カルバモイルシンナモイルグリシル等]、N-(低級アルキルカルバモイル低級アルキ

- ル) - N - (低級アルキル) カルバモイルアル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えば N - (メチルカルバモイルメチル) - N - メチルカルバモイルシンナモイルグリシル、N - (メチルカルバモイルエチル) - N - メチルカルバモイルシンナモイルグリシル、N - (ジメチルカルバモイルエチル) - N - メチルカルバモイルシンナモイルグリシル等]、N - (低級アルコキシカルボニル低級アルキル) - N - (低級アルキル) カルバモイルアル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えば N - メトキシカルボニルメチル - N - メチルカルバモイルシンナモイルグリシル、N - メトキシカルボニルエチル - N - メチルカルバモイルシンナモイルグリシル、N - エトキシカルボニルメチル - N - メチルカルバモイルシンナモイルグリシル、N - エトキシカルボニルエチル - N - メチルカルバモイルシンナモイルグリシル等]、N - (カルボキシ低級アルキル) - N - (低級アルキル) カルバモイルアル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えば N - カルボキシメチル - N - メチルカルバモイルシンナモイルグリシル、N - カルボキシエチル - N - メチルカルバモイルシンナモイルグリシル等]、アリー
- ルカルバモイルアル低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばフェニルカルバモイルシンナモイルグリシル、ナフチルカルバモイルシンナモイルグリシル

等]、等、等の置換または無置換アル低級アルケノイル  
で置換されたアミノ酸残基で該アリアル部分は前記の低  
級アルキルまたは低級アルコキシで更に置換されてい  
てもよい、アル低級アルキノイルで置換されたアミノ酸残  
5 基 [例えばフェニルプロピオロイルグリシル等]、例  
えば複素環低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基  
[例えばモルホリニルアクリロイルグリシル、ピリシル  
アクリロイルグリシル、チエニルアクリロイルグリシル  
等]、複素環低級アルキル複素環低級アルケノイルで置  
10 換されたアミノ酸残基 [例えばピリシルメチルピリシル  
アクリロイルグリシル、ピリシルエチルピリシルアクリ  
ロイルグリシル、キノリルエチルピリシルアクリロイル  
グリシル等]、複素環低級アルケニル複素環低級アルケ  
ノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばピリシルビニ  
15 ルピリシルアクリロイルグリシル、キノリルビニルピリ  
シルアクリロイルグリシル等]、アミノ複素環低級アル  
ケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばアミノピリ  
シルアクリロイルグリシル、等]、低級アルキルアミノ  
複素環低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例  
20 えばメチルアミノピリシルアクリロイルグリシル、ジメ  
チルアミノピリシルアクリロイルグリシル、等]、アシ  
ルアミノ複素環低級アルケノイルで置換されたアミノ酸  
残基、例えば低級アルカノイルアミノ複素環低級アルケ  
ノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばアセチルアミ  
25 ノピリシルアクリロイルグリシル、プロピオニルアミノ

ピリジルアクリロイルグリシル、等]、低級アルケノイルアミノ複素環低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばアクリロイルアミノピリジルアクリロイルグリシル、クロトノイルアミノピリジルアクリロイルグリシル等]、複素環低級アルカノイルアミノ複素環低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばピリジルアセチルアミノピリジルアクリロイルグリシル、チエニルアセチルアミノピリジルアクリロイルグリシル等]、低級アルキルで置換されていてもよい複素環カルボニルアミノ複素環低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばピリシルカルボニルアミノピリシルアクリロイルグリシル、フリルカルボニルアミノピリシルアクリロイルグリシル、メチルピリシルカルボニルアミノピリシルアクリロイルグリシル等]、低級アルカノイルアミノ低級アルカノイルアミノ複素環低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばアセチルアミノアセチルアミノピリシルアクリロイルグリシル、アセチルアミノプロピオニルアミノピリシルアクリロイルグリシル等]、低級アルコキシカルボニル低級アルカノイルアミノ複素環低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばエトキシカルボニルアセチルアミノピリシルアクリロイルグリシル、エトキシカルボニルプロピオニルアミノピリシルアクリロイルグリシル等]、低級アルコキシ低級アルカノイルアミノ複素環低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばメトキシアセチルアミ

ノビリジルアクリロイルグリシル、メトキシプロピオニ  
ルアミノビリジルアクリロイルグリシル、エトキシプロ  
ピオニルアミノビリジルアクリロイルグリシル等]、  
等、低級アルキルウレイド複素環低級アルケノイルで置  
5 換されたアミノ酸残基 [例えばメチルウレイドビリジル  
アクリロイルグリシル、等]、アシル複素環低級アルケ  
ノイルで置換されたアミノ酸残基、例えばカルボキシ複  
素環低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例え  
ばカルボキシビリジルアクリロイルグリシル、等]、低  
10 級アルコキシカルボニル複素環低級アルケノイルで置換  
されたアミノ酸残基 [例えばエトキシカルボニルビリジ  
ルアクリロイルグリシル、等]、低級アルカノイル複素  
環低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えば  
アセチルビリジルアクリロイルグリシル、アセチルテト  
15 ラヒドロキノリルアクリロイルグリシル等]、低級アル  
キルカルバモイル複素環低級アルケノイルで置換された  
アミノ酸残基 [例えばメチルカルバモイルビリジルアク  
リロイルグリシル、エチルカルバモイルビリジルアクリ  
ロイルグリシル、ジメチルカルバモイルビリジルアクリ  
20 ロイルグリシル、ジエチルカルバモイルビリジルアクリ  
ロイルグリシル、イソプロピルカルバモイルビリジルア  
クリロイルグリシル、N-エチル-N-メチルカルバモ  
イルビリジルアクリロイルグリシル等]、低級アルコキ  
シ低級アルキルカルバモイル複素環低級アルケノイルで  
25 置換されたアミノ酸残基 [例えばメトキシメチルカルバ

モイルビリジルアクリロイルグリシル、メトキシエチル  
カルバモイルビリジルアクリロイルグリシル、メトキシ  
プロピルカルバモイルビリジルアクリロイルグリシル、  
エトキシエチルカルバモイルビリジルアクリロイルグリ  
5 シル、ビス(メトキシエチル)カルバモイルビリジルア  
クリロイルグリシル、等]、

ヒドロキシ低級アルキルカルバモイル複素環低級アルケ  
ノイルで置換されたアミノ酸残基[例えばヒドロキシメ  
チルカルバモイルビリジルアクリロイルグリシル、ヒド  
10 ロキシエチルカルバモイルビリジルアクリロイルグリシ  
ル、ビス(ヒドロキシエチル)カルバモイルビリジルア  
クリロイルグリシル、等]、複素環カルバモイル複素環  
低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基[例えばビ  
リジルカルバモイルビリジルアクリロイルグリシル、モ  
15 ルホリニルカルバモイルビリジルアクリロイルグリシ  
ル、チエニルカルバモイルビリジルアクリロイルグリシ

ル、ピリミジニルカルバモイルビリジルアクリロイルグ  
リシル等]、複素環低級アルキルカルバモイル複素環低  
級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基[例えばビリ  
20 ジルメチルカルバモイルビリジルアクリロイルグリシ  
ル、フリルメチルカルバモイルビリジルアクリロイルグ  
リシル、チエニルメチルカルバモイルビリジルアクリロ  
イルグリシル等]、複素環カルボニル複素環低級アルケ  
ノイルで置換されたアミノ酸残基[例えばモルホリノカ  
25 ルボニルビリジルアクリロイルグリシル、ピロリジニル



カルボニルピリジルアクリロイルグリシル、ピペリジノカルボニルピリジルアクリロイルグリシル等]、低級アルケニルカルバモイル複素環低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばビニルカルバモイルピリジルアクリロイルグリシル、アリルカルバモイルピリジルアクリロイルグリシル等]、低級アルキニルカルバモイル複素環低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばエチニルカルバモイルピリジルアクリロイルグリシル、プロピニルカルバモイルピリジルアクリロイルグリシル等]、等、等の置換または無置換複素環低級アルケノイルで置換されたアミノ酸残基で該複素環部分は前記の低級アルキルまたは低級アルコキシで更に置換されていてもよい、複素環チオ低級アルカノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばピリジルチオアセチルグリシル、ピリミジニルチオアセチルグリシル、イミダゾリルチオプロピオニルグリシル等]、置換されていてもよい複素環カルボニルで置換されたアミノ酸残基 [例えばモルホリノカルボニルグリシル、インドリルカルボニルグリシル、4-メチル1-ピペラジニルカルボニルグリシル、等]、シクロ低級アルキルカルボニルで置換されたアミノ酸残基 [例えばシクロプロピルカルボニルグリシル、シクロペンチルカルボニルグリシル、シクロヘキシルカルボニルグリシル、シクロヘキシルカルボニルサルコシル等]、低級アルコキシカルボニルで置換されたアミノ酸残基 [例えばメトキシカルボニルグリシル、第三級ブ

- トキシカルボニルグリシル、第三級ブトキシカルボニルサルコシル、第三級ブトキシカルボニアラニル等]、アリアルオキシカルボニルで置換されたアミノ酸残基 [例えばフェノキシカルボニルグリシル等]、アロイル
- 5 低級アルカノイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばフェニルオキサリルグリシル、ベンゾイルプロピオニルグリシル等]、アロイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばベンゾイルグリシル、ナフトイルグリシル、ベンゾイルサルコシル、ベンゾイルアラニル等]、ニトロア
- 10 リールオキシカルボニルで置換されたアミノ酸残基 [例えばニトロフェニルオキシカルボニルグリシル等]、カルバモイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばカルバモイルグリシル、カルバモイルアラニル、カルバモイルサルコシル、カルバモイル- $\beta$ -アラニル等]、低級アル
- 15 キルカルバモイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばメチルカルバモイルグリシル、エチルカルバモイルグリシル、プロピルカルバモイルグリシル、イソプロピルカルバモイルグリシル、メチルカルバモイルサルコシル、エチルカルバモイルアラニル、イソプロピルカルバモイル
- 20 - $\beta$ -アラニル、ペンチルカルバモイルグリシル等]、低級アルコキシカルボニル低級アルキルカルバモイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばメトキシカルボニルメチルカルバモイルグリシル、エトキシカルボニルメチルカルバモイルグリシル等]、低級アルケニルカルバモイ
- 25 ルで置換されたアミノ酸残基 [例えばビニルカルバモイ

ルグリシル、アリルカルバモイルグリシル、アリルカル  
バモイルサルコシル等]、シクロ低級アルキルカルバモ  
イルで置換されたアミノ酸残基 [例えばシクロプロピル  
カルバモイルグリシル、シクロヘキシルカルバモイルグ  
5 リシル、シクロヘキシルカルバモイルサルコシル等]、  
アリールカルバモイルで置換されたアミノ酸残基 [例え  
ばフェニルカルバモイルグリシル、ナフチルカルバモイ  
ルグリシル、トリルカルバモイルグリシル、エチルフェ  
ニルカルバモイルグリシル、フェニルカルバモイルアラ  
10 ニル、フェニルカルバモイルサルコシル等]、低級アル  
コキシアリールカルバモイルで置換されたアミノ酸残基  
[例えばメトキシフェニルカルバモイルグリシル、エト  
キシフェニルカルバモイルグリシル、メトキシフェニル  
カルバモイルアラニル等]、ハロ低級アルキルアリー  
15 ルカルバモイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばトリフ  
ルオロメチルフェニルカルバモイルグリシル、トリフル  
オロメチルフェニルカルバモイルアラニル、トリフルオ  
ロメチルフェニルカルバモイルサルコシル等]、ハロア  
20 リールカルバモイルで置換されたアミノ酸残基 [例えば  
クロロフェニルカルバモイルグリシル、フルオロフェニ  
ルカルバモイルグリシル、フルオロフェニルカルバモイ  
ルアラニル等]、ヒドロキシ低級アルキルアリールカル  
バモイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばヒドロキシ  
25 メチルフェニルカルバモイルグリシル、ヒドロキシエチ  
ルフェニルカルバモイルグリシル、ヒドロキシエチル

- フェニルカルバモイルアラニル等]、ニトロアリールカルバモイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばニトロフェニルカルバモイルグリシル等]、シアノアリールカルバモイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばシアノフェニルカルバモイルグリシル等]、アミノアリールカルバモイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばアミノフェニルカルバモイルグリシル等]、低級アルキルアミノアリールカルバモイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばメチルアミノフェニルカルバモイルグリシル、エチルアミノフェニルカルバモイルグリシル、ジメチルアミノフェニルカルバモイルグリシル等]、低級アルカノイルアミノアリールカルバモイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばアセチルアミノフェニルカルバモイルグリシル、プロピオニルアミノフェニルカルバモイルグリシル等]、N-(低級アルカノイル)-N-(低級アルキル)アミノアリールカルバモイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばN-アセチル-N-メチルアミノフェニルカルバモイルグリシル、N-プロピオニル-N-メチルアミノフェニルカルバモイルグリシル等]、低級アルコキシ低級アルカノイルアミノアリールカルバモイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばメトキシアセチルアミノフェニルカルバモイルグリシル、メトキシプロピオニルアミノフェニルカルバモイルグリシル、等]、低級アルコキシカルボニル低級アルカノイルアミノアリールカルバモイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばエトキシカ

ルボニルアセチルアミノフェニルカルバモイルグリシル、メトキシカルボニルプロピオニルアミノフェニルカルバモイルグリシル、等]、

- カルボキシアミノアリアルカルバモイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばカルボキシアミノフェニルカルバモイルグリシル等]、低級アルコキシカルボニルアミノアリアルカルバモイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばエトキシカルボニルアミノフェニルカルバモイルグリシル等]、アロイルアミノアリアルカルバモイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばベンゾイルアミノフェニルカルバモイルグリシル等]、複素環カルボニルアミノアリアルカルバモイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばピリジルカルボニルアミノフェニルカルバモイルグリシル、フリルカルボニルアミノフェニルカルバモイルグリシル、モルホリノカルボニルアミノフェニルカルバモイルグリシル等]、複素環低級アルカノイルアミノアリアルカルバモイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばピリジルアセチルアミノフェニルカルバモイルグリシル、チエニルアセチルアミノフェニルカルバモイルグリシル等]、ウレイドアリアルカルバモイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばウレイドフェニルカルバモイルグリシル等]、低級アルキルウレイドアリアルカルバモイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばメチルウレイドフェニルカルバモイルグリシル、エチルウレイドフェニルカルバモイルグリシル等]、ヒドロキシイミノ低級アルキル

- アリアルカルバモイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばヒドロキシイミノエチルフェニルカルバモイルグリシル等]、低級アルコキシイミノ低級アルキルアリアルカルバモイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばメトキシイミノエチルフェニルカルバモイルグリシル等]、低級アルキルヒドラゾノ低級アルキルアリアルカルバモイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばメチルヒドラゾノエチルフェニルカルバモイルグリシル、ジメチルヒドラゾノエチルフェニルカルバモイルグリシル等]、置換されていてもよい複素環アリアルカルバモイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばオキシピロリジニルフェニルカルバモイルグリシル、オキシピペリジノフェニルカルバモイルグリシル、ジオキシピロリジニルフェニルカルバモイルグリシル、オキソオキサゾリジニルフェニルカルバモイルグリシル、ピロリルフェニルカルバモイルグリシル、等]、アシルアリアルカルバモイルで置換されたアミノ酸残基、例えば低級アルカノイルアリアルカルバモイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばアセチルフェニルカルバモイルグリシル、プロピオニルアミノフェニルカルバモイルグリシル、等]、複素環カルボニルアリアルカルバモイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばモルホリノカルボニルフェニルカルバモイルグリシル、ピペリジノカルボニルフェニルカルバモイルグリシル、ピペラジニルカルボニルフェニルカルバモイルグリシル、チオモルホリノカルボニルフェニルカルバモイルアラニ

ル、ピロリジニルカルボニルフェニルカルバモイルグリ  
シル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジルカルボニ  
ルフェニルカルバモイルグリシル等]、カルボキシア  
リールカルバモイルで置換されたアミノ酸残基 [例え  
5 ばカルボキシフェニルカルバモイルグリシル等]、低級ア  
ルコキシカルボニルアリールカルバモイルで置換された  
アミノ酸残基 [例えばメトキシカルボニルフェニルカル  
バモイルグリシル、エトキシカルボニルフェニルカルバ  
モイルグリシル等]、カルバモイルアリールカルバモイ  
10 ルで置換されたアミノ酸残基 [例えばカルバモイルフェ  
ニルカルバモイルグリシル等]、低級アルキルカルバモ  
イルアリールカルバモイルで置換されたアミノ酸残基  
[例えばメチルカルバモイルフェニルカルバモイルグリ  
シル、エチルカルバモイルフェニルカルバモイルグリシ  
15 ル、プロピルカルバモイルフェニルカルバモイルグリシ  
ル、ジメチルカルバモイルフェニルカルバモイルグリシ  
ル、ジエチルカルバモイルフェニルカルバモイルグリシ  
ル、N-エチル-N-メチルカルバモイルフェニルカル  
バモイルグリシル、N-イソプロピル-N-メチルカル  
20 バモイルフェニルカルバモイルグリシル等]、低級アル  
キルを有する複素環カルボニルアリールカルバモイルで  
置換されたアミノ酸残基 [例えばメチルピペラジニルカ  
ルボニルフェニルカルバモイルグリシル、エチルピペラ  
ジニルカルボニルフェニルカルバモイルグリシル等]、  
25 アリールを有する複素環カルボニルアリールカルバモイ

ルで置換されたアミノ酸残基〔例えばフェニルピペラジ  
ニルカルボニルフェニルカルバモイル等〕、複素環基を  
有する複素環カルボニルアリールカルバモイルで置換さ  
れたアミノ酸残基〔例えばピリシルピペラジニルカルボ  
5 ニルフェニルカルバモイルグリシル等〕、

低級アルカノイルを有する複素環カルボニルアリールカル  
バモイルで置換されたアミノ酸残基〔例えばアセチル  
ピペラジニルカルボニルフェニルカルバモイルグリシル  
等〕、低級アルコキシカルボニルを有する複素環カルボ  
10 ニルアリールカルバモイルで置換されたアミノ酸残基  
〔例えばエトキシカルボニルピペラジニルカルボニル  
フェニルカルバモイルグリシル等〕、低級アルキルアミ  
ノを有する複素環カルボニルアリールカルバモイルで置  
換されたアミノ酸残基〔例えばメチルアミノピペラジニ  
15 ルカルボニルフェニルカルバモイルグリシル、シメチル  
アミノピペリジノカルボニルフェニルカルバモイルグリ  
シル等〕、低級アルキルカルバモイルを有する複素環カ  
ルボニルアリールカルバモイルで置換されたアミノ酸残  
基〔例えばメチルカルバモイルピペラジニルカルボニル  
20 フェニルカルバモイルグリシル等〕、ヒドロキシ低級ア  
ルキルカルバモイルアリールカルバモイルで置換された  
アミノ酸残基〔例えばヒドロキシメチルカルバモイル  
フェニルカルバモイルグリシル、ヒドロキシエチルカル  
バモイルフェニルカルバモイルグリシル、ビス（ヒドロ  
25 キシエチル）カルバモイルフェニルカルバモイルグリシ



ル等]、N-(ヒドロキシ低級アルキル)-N-(低級アルキル)カルバモイルアリアルカルバモイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばN-(ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバモイルフェニルカルバモイルグリシル等]、低級アルコキシ低級アルキルカルバモイルアリアルカルバモイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばメトキシメチルカルバモイルフェニルカルバモイルグリシル、メトキシエチルカルバモイルフェニルカルバモイルグリシル、エトキシエチルカルバモイルフェニルカルバモイルグリシル、ビス(メトキシエチル)カルバモイルフェニルカルバモイルグリシル、ビス(エトキシエチル)カルバモイルフェニルカルバモイルグリシル等]、N-(低級アルコキシ低級アルキル)-N-(低級アルキル)カルバモイルアリアルカルバモイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばN-(メトキシエチル)N-メチルカルバモイルフェニルカルバモイルグリシル、N-(メトキシプロピル)-N-メチルカルバモイルフェニルカルバモイルグリシル等]、低級アルキルアミノ低級アルキルカルバモイルアリアルカルバモイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばメチルアミノエチルカルバモイルフェニルカルバモイルグリシル、ジメチルアミノエチルカルバモイルフェニルカルバモイルグリシル等]、N-(低級アルキルアミノ低級アルキル)-N-(低級アルキル)カルバモイルアリアルカルバモイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばN-(ジメチルアミノエチル)

- ーNーメチルカルバモイルフェニルカルバモイルグリシル、Nー（ジメチルアミノプロピル）ーNーメチルカルバモイルフェニルカルバモイルグリシル等]、複素環カルバモイルアリールカルバモイルで置換されたアミノ酸
- 5 残基 [例えばモルホリニルカルバモイルフェニルカルバモイルグリシル、チエニルカルバモイルフェニルカルバモイルグリシル、ピリジルカルバモイルフェニルカルバモイルグリシル、ピリミジニルカルバモイルフェニルカルバモイルグリシル等]、Nー（複素環）ーNー（低級
- 10 アルキル）カルバモイルアリールカルバモイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばNーピリジルーNーメチルカルバモイルフェニルカルバモイルグリシル等]、複素環低級アルキルカルバモイルアリールカルバモイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばピリジルメチルカルバモイル
- 15 フェニルカルバモイルグリシル、ピリジルエチルカルバモイルフェニルカルバモイルグリシル、チエニルメチルカルバモイルフェニルカルバモイルグリシル等]、Nー（複素環低級アルキル）ーNー（低級アルキル）カルバモイルアリールカルバモイルで置換されたアミノ酸残
- 20 基 [例えばNーピリジルメチルーNーメチルカルバモイルフェニルカルバモイルグリシル等]、Nー（複素環低級アルキル）ーNー（低級アルコキシ低級アルキル）カルバモイルアリールカルバモイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばNーピリジルメチルーNーメトキシエチル
- 25 カルバモイルフェニルカルバモイルグリシル等]、

- アリールカルバモイルアリールカルバモイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばフェニルカルバモイルフェニルカルバモイルグリシル等]、低級アルキルアミノアリールカルバモイルアリールカルバモイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばジメチルアミノフェニルカルバモイルフェニルカルバモイルグリシル等] 等、アリールチオカルバモイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばフェニルチオカルバモイルグリシル、ナフチルチオカルバモイルグリシル、フェニルチオカルバモイルアラニル、フェニルチオカルバモイルサルコシル等]、アル低級アルキルカルバモイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばベンジルカルバモイルグリシル、ベンジルカルバモイルサルコシル、ベンジルカルバモイルアラニル等]、アロイルカルバモイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばベンゾイルカルバモイルグリシル等]、複素環カルバモイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばピリジルカルバモイルグリシル、ピリジルカルバモイルアラニル、ピリジルカルバモイルサルコシル、チエニルカルバモイルグリシル、ピラゾリルカルバモイルグリシル、ピリミジニルカルバモイルグリシル、キノリルカルバモイルグリシル、イソキノリルカルバモイルグリシル等]、複素環低級アルキルカルバモイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばピリジルメチルカルバモイルグリシル、ピリジルエチルカルバモイルグリシル、チエニルメチルカルバモイルグリシル等]、アリールアミノカルバモイルで置換されたアミ

- ノ酸残基 [例えばフェニルアミノカルバモイルグリシル等]、アル低級アルケニルスルホニルで置換されたアミノ酸残基 [例えばスチリルスルホニルグリシル、シンナミルスルホニルグリシル等]、低級アルキルスルホニル
- 5 で置換されたアミノ酸残基 [例えばメシルグリシル、エチルスルホニルグリシル、メシルサルコシル、メシルアラニル等]、フタロイルで置換されたアミノ酸残基 [例えばフタロイルグリシル、フタロイルアラニル、フタロイル- $\beta$ -アラニル等]、無置換アミノ酸残基を有する
- 10 アミノ酸残基 [例えばグリシルグリシル、アラニルグリシル、サルコシルグリシル、プロリルグリシル、グリシルサルコシル、プロリルサルコシル等]、置換アミノ酸残基を有するアミノ酸残基 [例えば低級アルキルで置換されたアミノ酸残基を有するアミノ酸残基 (例えばジメ
- 15 チルグリシルグリシル、ジエチルグリシルグリシル、ジメチルグリシルサルコシル、エチルサルコシルグリシル、イソプロピルサルコシルグリシル、エチルグリシル
- グリシル、プロピルグリシルグリシル、イソプロピルグリシルグリシル、エチルグリシルアラニル、ジメチルグリシルアラニル、ジメチルアラニルグリシル、ジメチル
- 20 - $\beta$ -アラニルグリシル等)、複素環基で置換されたアミノ酸残基を有するアミノ酸残基 (例えばモルホリノグリシルグリシル、ピペリジノグリシルグリシル、ピリジルグリシルグリシル、ピペリジノサルコシルグリシル
- 25 等)、複素環低級アルキルで置換されたアミノ酸残基を

- 有するアミノ酸残基（例えばピリシルメチルグリシルグリシル、イミダゾリルメチルグリシルグリシル、フリルメチルグリシルグリシル、チエニルメチルサルコシルグリシル等）、シクロアルキルで置換されたアミノ酸残基
- 5 有するアミノ酸残基（例えばシクロプロピルグリシルグリシル、シクロブチルグリシルグリシル、シクロペンチルグリシルグリシル、シクロヘキシルグリシルグリシル、シクロヘプチルグリシルグリシル、シクロオクチルグリシルグリシル、アダマンチルグリシルグリシル、シ
- 10 クロヘキシクサルコシルグリシル、シクロヘプチルサルコシルグリシル、シクロヘキシルグリシルサルコシル、シクロヘキシルグリシルアラニル等）、アリアルで置換されたアミノ酸残基を有するアミノ酸残基（例えばフェニルグリシルグリシル、フェニルサルコシルグリシル
- 15 等）、アシルで置換されたアミノ酸残基を有するアミノ酸残基（例えばアルカノイルで置換されたアミノ酸残基を有するアミノ酸残基（例えばアセチルグリシルグリシル、アセチルプロリルグリシル、プロピオニルグリシルグリシル、アセチルアラニルグリシル等）、低級アルコ
- 20 キシカルボニルで置換されたアミノ酸残基を有するアミノ酸残基（例えば第三級ブトキシカルボニルグリシルグリシル、第三級ブトキシカルボニルプロリルグリシル等）、フタロイルで置換されたアミノ酸残基を有するアミノ酸残基（例えばフタロイルグリシルグリシル等）
- 25 等）、アル低級アルキルで置換されたアミノ酸残基を有

するアミノ酸残基（例えばベンジルグリシルグリシル等）等]等のアシルで置換されたアミノ酸残基等が挙げられる。

5 好適な「アミノを有するアシル」としては、無置換アミノ酸残基、無置換アミノ酸残基を有するアミノ酸残基などが挙げられ、それらの好ましい例としては、上に例示したものを挙げることができる。

10 好適な「アシルアミノを有するアシル」としては、アシルで置換されたアミノ酸残基、アシルで置換されたアミノ酸残基を有するアミノ酸残基などが挙げられ、それらの好ましい例としては、上に例示したものを挙げる

15 「適当な置換基を有していてもよいアミノ」なる表現中の好適な置換基としては、前記の低級アルキル、前記のアシル、アル低級アルキル [例えばベンジル、フェネチル、トリチル等]、カルボキシ低級アルキル [例えばカルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル等]、低級アルコキシカルボニル低級アルキル [例えばメトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルプロピル等]、複素環低級アルキル [例えばピリジルメチル、ピリジリエチル等]等が挙げられる。

好適な「脱離基」としては、ハロゲン〔例えば弗素、塩素、臭素、沃素〕、アレーンスルホニルオキシ〔例えばベンゼンスルホニルオキシ、トシルオキシ等〕、アルカンスルホニルオキシ〔例えばメシルオキシ、エタンスルホニルオキシ等〕等の慣用の酸残基が挙げられる。

5 目的化合物〔I〕の好適な塩としては、通常の医薬として許容しうる、慣用の無毒性塩であって、例えばアルカリ金属塩〔例えばナトリウム塩、カリウム塩等〕、アルカリ土類金属塩〔例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等〕等の金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩〔例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等〕、有機酸付加塩〔例えば蟻酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、しゅう酸塩、メダンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩等〕、無機酸付加塩〔例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、燐酸塩等〕、アミノ酸との塩〔例えばアルギニン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等〕、分子内塩

10

15

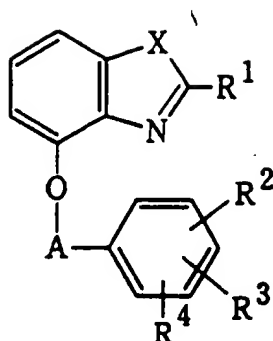
20

などが挙げられる。

目的化合物〔I〕の更に好ましい具体例は、次の通りである。

(i)

5



[式中、XがO、SまたはN-R'、

R' および R' がそれぞれ低級アルキル基、アリール基  
またはアル低級アルキル基、

10 R' が水素またはハロゲン、

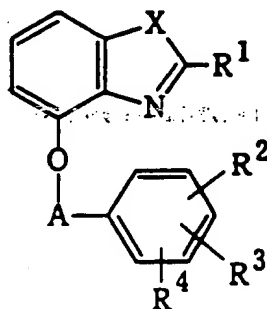
R' がハロゲン、

R' が適当な置換基を有していてもよいアミノ基、

Aは低級アルキレン基である化合物；または

(ii)

15



20

[式中、XがO、SまたはN-R'、

R' および R' がそれぞれ低級アルキル基、低級アルコ  
キシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキル  
チオ基、低級アルキルアミノ基、アシル低級アルキル  
25 基、アシル基、アリール基またはアル低級アルキル基、



R<sup>2</sup> が水素、ハロゲン、低級アルキル基または低級アルコキシ基、

R<sup>3</sup> がハロゲン、低級アルキル基または低級アルコキシ基、

- 5 R<sup>4</sup> が適当な置換基を有していてもよいアミノ基、  
A が低級アルキレン基である化合物。

製造法 2 ~ 3 における化合物 [I a] ~ [I c] の塩  
に関しては、これらの化合物は化合物 [I] の範囲に含  
まれるものであり、従って、これらの化合物の塩の好適  
10 な例としては、目的化合物 [I] について例示したもの  
を挙げることができる。

目的化合物 [I] の製造法を以下に詳細に説明する。

#### 製造法 1

目的化合物 [I] またはその塩は、化合物 [II] また  
15 はその塩を化合物 [III] またはその塩と反応させること  
により製造できる。

化合物 [II] および [III] の好適な塩としては、化合  
物 [I] について例示したものと同様のものが挙げられ  
る。

20 反応は、アルカリ金属 [例えばリチウム、ナトリウ  
ム、カリウム等]、それらの水酸化物または炭酸塩また  
は炭酸水素塩 [例えば水酸化ナトリウム、炭酸カリウ  
ム、炭酸水素カリウム等]、アルカリ金属アルコキシド  
[例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシ  
25 ド、カリウム第三級ブトキシド等] 等の塩基の存在下で

実施するのが好ましい。

この反応は、通常、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N，N-ジメチルホルムアミド、アセトンなどの慣用の溶媒中で実施する。

- 5      反応温度はとくに限定されず、通常、冷却ないし加熱下に反応を実施する。

#### 製造法 2

目的化合物 [I b] またはその塩は、化合物 [I a] またはその塩をアシル化することにより製造できる。

- 10      アシル化は、アシル化剤の存在下で実施する。

好適なアシル化剤は、式  $R-OH$  [式中、Rはアシルを表わす] により表わされる対応するカルボン酸またはスルホン酸、その反応性誘導体ならびに対応するイソシアナートまたはイソチオシアナート化合物である。

- 15      好適な該反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、酸無水物、活性アミドおよび活性エステルが挙げられる。

- 好適な例としては、酸塩化物、酸臭化物などの酸ハロゲン化物、種々の酸 [例えば、ジアルキル燐酸などの置換燐酸、硫酸、脂肪族カルボン酸、芳香族カルボン酸等] の酸との混合酸無水物、対称酸無水物、種々のイミダゾール化合物との活性アミド、p-ニトロフェニルエステル、N-ヒドロキシスクシンイミドエステル等の活性エステルが挙げられる。かかる反応性誘導体の種類は、導入しようとするアシル基の種類に応じて選択できる。
- 20

- 25      反応は、通常、塩化メチレン、クロロホルム、ピリジ

- ン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、N，N－ジメチルホルムアミド等の慣用の溶媒中で実施する。アシル化剤が液状である場合には、それを溶媒として使用することもできる。カルボン酸またはスルホン酸を遊離酸またはその塩の形でアシル化剤として使用する場合には、
- 5 N，N'－ジシクロヘキシルカルボジイミドなどの慣用の縮合剤の存在下で反応を実施するのが好ましい。

反応温度はとくに限定されず、冷却下で、室温で、または加熱下で、反応を実施できる。

- 10 この反応は、慣用の無機塩基の存在下で、または慣用の有機塩基の存在下で、実施するのが好ましい。

### 製造法 3

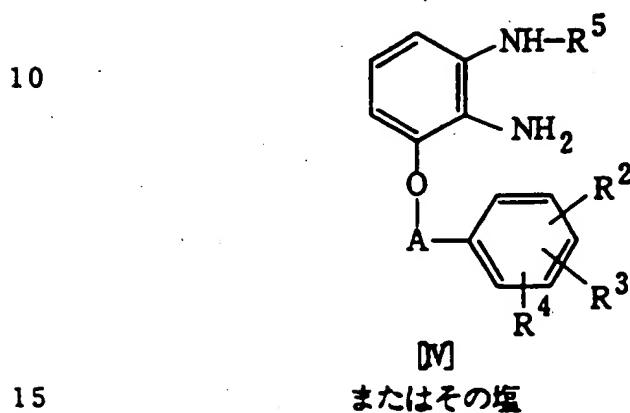
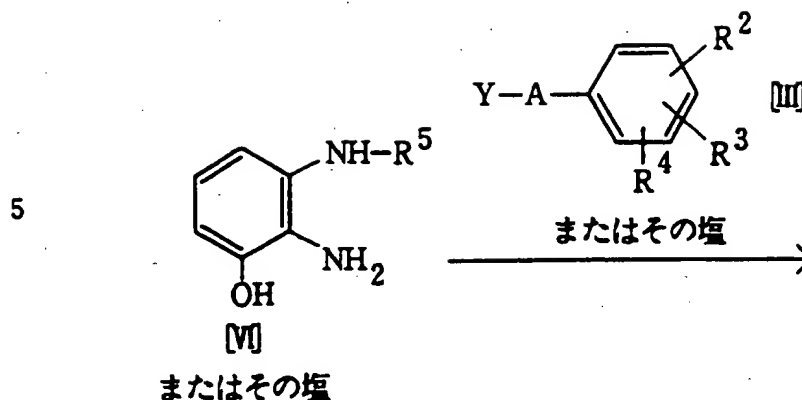
- 目的化合物 [I c] またはその塩は、化合物 [IV] またはその塩を化合物 [V] と反応させることにより製造
- 15 できる。

化合物 [IV] の好適な塩としては、化合物 [I] について例示したものと同様のものが挙げられる。

この反応は通常、酢酸等の溶媒中、冷却下ないし室温下で行なわれる。

- 20 出発化合物 [IV] またはその塩は、例えば以下の反応式で示される製造法により製造できる。

## 製造法 A



15

[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、AおよびYはそれぞれ前と同じ意味]

化合物 [IV] またはその塩は、化合物 [VI] またはその塩を化合物 [III] またはその塩と反応させることにより製造できる。

20

化合物 [VI] の好適な塩としては、化合物 [I] について例示したものと同様のものが挙げられる。

この反応は、製造法 1 と実質的に同様にして実施でき、従って、この反応の反応様式および反応条件については、製造法 1 での説明を参照できる。

25

目的化合物 [ I ] および出発化合物は、後記の実施例および製造例の方法、それらの類似の方法、例えば欧州特許公開公報第 596,406 号および同第 622,361 号に記載のものと類似の方法あるいは常法によっても製造できる。

5      上記諸方法によって得られた化合物は、粉末化、再結晶、クロマトグラフィー、再沈殿などの常法によって単離、精製できる。

10      化合物 [ I ] およびその他の化合物が、不斉炭素原子および二重結合による 1 個以上の立体異性体および構造異性体を包含する場合があるが、それら異性体およびそれらの混合物は全てこの発明の範囲内に含まれるものである。

15      治療を目的としては、本発明の化合物 [ I ] およびその医薬として許容しうる塩は、経口投与、静脈内注射、筋肉内注射、皮下注射または関節内注射のような非経口投与、経皮のような外用、局所投与、腸内投与、直腸投与、経腔投与、吸入、点眼、点鼻、舌下投与等に適した固体、半固体または液状の有機または無機賦形剤などの製薬上許容しうる担体との混合物の形で該化合物のいずれかを活性化合物として含有する医薬製剤の形態で使用  
20      できる。医薬製剤としては、カプセル剤、錠剤、糖衣錠、顆粒剤、坐剤、液剤、ローション剤、懸濁剤、乳剤、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤等が挙げられる。所望により、これらの製剤に、補助物質、安定剤、湿潤剤または乳化剤、緩衝剤、その他常用の添加剤を配合しても  
25

よい。

化合物 [ I ] の用量は、患者の年齢、状態に応じて変動するであろうが、化合物 ( I ) として約 0.1mg、1mg、10mg、50mg、100mg、250mg、500mg、1000mg といった平均一回量が、下記諸疾患の予防および／または治療に有効である。一般に、1日当り 0.1mg／個体～約 1,000mg／個体の間の量を投与すればよい。

目的化合物 [ I ] の有用性を例証するために、化合物 [ I ] のいくつかの代表例の薬理試験データを以下に示す。

#### <sup>3</sup>H-ブラジキニン受容体結合阻害

##### ( i ) 試験方法

##### ( a ) 粗回腸膜試料作成

雄性ハートレー系モルモットを断頭により屠殺する。回腸を摘出し、緩衝液 ( 50mM トリメチルアミノエタンスルホン酸 ( TES ) 、 1 mM 1,10-フェナントロリン、pH 6.8 ) 中でホモジナイズする。ホモジネートを遠心分離 ( 1000×g、20分間 ) して組織集塊を除き、上澄みを遠心分離 ( 100,000×g、60分間 ) して、ペレットを得る。ペレットを緩衝液 ( 50mM TES、1 mM 1,10-フェナントロリン、140mg／l バシトラシン、1 mM シチオスレイトール、0.1% ウシ血清アルブミン、pH 6.8 ) に再懸濁し、ガラス-テフロンホモジナイザーでホモジナイズして、懸濁液を得る。これを粗膜懸濁液と呼ぶ。得られた膜懸濁液は、使用時まで、-80℃で保存する。

(b) 膜への<sup>3</sup>H-ブラジキニンの結合

凍結粗膜懸濁液を解凍する。結合アッセイでは、<sup>3</sup>H-ブラジキニン (0.06nM) および薬物 ( $1 \times 10^{-8}$ M) を膜懸濁液 50  $\mu$ l と共に、最終体積 250  $\mu$ l 中、室温で 60 分間インキュベートする。受容体に結合された <sup>3</sup>H-ブラジキニンと遊離のそれとの分離は、即時の減圧下での尹過によって達成し、氷冷緩衝液 (50mM トリス-HCl、pH 7.5) 5 ml で 3 回洗う。0.1  $\mu$ M ブラジキニン存在下での結合を非特異結合と定義する。洗浄したフィルター上に保持されている放射能を液体シンチレーションカウンターを用いて測定する。

## (ii) 試験結果

試験化合物 (実施例番号)	<sup>3</sup> H-ブラジキニン 結合阻害率 (%) (濃度: $1 \times 10^{-8}$ M)
7	99
15-(9) (塩酸塩)	94
15-(20)	98

目的化合物 [I] のブラジキニン誘発気道収縮、カラゲニン誘発足浮腫に対する効果は、ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (British Journal of Pharmacology) 第102巻、第774-777頁 (1991) に記載のものと同様の方法に従って測定した。

以上の試験結果から、目的化合物 [I] またはその医薬として許容される塩は、ブラジキニン拮抗剤としての強い活性を有し、ヒトまたは動物における、例えばアレルギー、炎症、自己免疫疾患、ショック、疼痛などのブラジキニンまたはその類縁体が誘発する諸疾患の予防および／または治療に、より詳細には、喘息、咳、気管支炎、鼻炎、鼻漏、閉塞性肺疾患 [例えば肺気腫等]、痰、肺炎、システミック・インフラマトリー・レスポンス・シンドローム [systemic inflammatory response syndrome (SIRS)]、敗血性ショック、過敏性ショック、エンドトキシンショック、成人呼吸促迫症候群、播種性血管内凝固症、関節炎、リウマチ、変形性関節症、腰痛、炎症誘発骨吸収、結膜炎、春季カタル、ぶどう膜炎、虹彩炎、虹彩毛様体炎、頭痛、片頭痛、歯痛、背痛、表在性疼痛、癌性疼痛、術後疼痛、腰部痛、外傷 [例えば創傷、火傷 (熱傷) 等]、発疹 (皮疹)、発赤 (紅斑)、湿疹または皮膚炎 [例えば接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎等]、蕁麻疹、帯状疱疹痛、掻痒、乾癬、苔癬、炎症性腸疾患 [例えば潰瘍性大腸炎、クローン病等]、下痢、嘔吐、肝炎、肺炎、胃炎、食道炎、食物性アレルギー、潰瘍、過敏性腸症候群、腎炎、アンジオナ、歯周炎、浮腫、遺伝性の脈管神経性浮腫、脳浮腫、低血圧、血栓症、心筋梗塞、脳血管攣縮、うっ血、凝血、痛風、中枢神経障害、早産、動脈硬化 (高脂血症、高コレステロール血症)、胃切除後ダンピング症候群、



カルシノイド症候群、精子運動性の変動、糖尿病性神経障害、神経痛、移植時の拒絶などの予防および／または治療に、有用である。

- 5 更に、ブラジキニンが、例えばプロスタグランジン、ロイコトリエン、タキキニン、ヒスタミン、 тромбоキサン等のメディエーターの放出に関与することが知られていることから、目的化合物 [I] は、それらのメディエーターが誘発する疾患の予防および／または治療に有用であることが期待される。

#### 10 実施例

以下、製造例および実施例により、この発明を詳細に説明する。

##### 製造例 1

- 15 (1) 3-メトキシ-2-ニトロ安息香酸 (10.0 g)、トリエチルアミン (5.13 g) およびジフェニルホスホリルアシド (14 g) のベンゼン (100 ml) 懸濁液を40分間還流した後、エタノール (2.57 g) を加え、更に30分間還流する。冷却後、溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し不溶物を除去する。母液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1、v/v) で精製して、N-(3-メトキシ-2-ニトロフェニル)カルバミン酸エチル (7.23 g) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.31 (3H, d, J=7.5Hz), 3.90 (3H, s), 4.22 (2H, q, J=7.5Hz), 6.73 (1H, d, J=7.5Hz), 7.41 (1H, t, J=7.5Hz), 7.71 (1H, br s), 7.78 (1H, d, J=7.5Hz)

- 5 (2) 水素化アルミニウムリチウム (2.27 g) のテトラヒドロフラン (50ml) 懸濁液に、氷冷下 N - (3 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル) カルバミン酸エチル (7.17 g) のテトラヒドロフラン (15ml) 懸濁液を加え、室温で1.5時間攪拌する。不溶物を濾去し、濾液を水、飽和食塩水で順次洗浄する。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1, v/v) で精製して、2 - アミノ - 3 - メトキシ - N - メチルアニリン (687mg) を得る。

15 mp : 60 - 61°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 2.88 (3H, s), 3.40 (2H, br s), 3.84 (3H, s), 6.38 (1H, d, J=7.5Hz), 6.42 (1H, d, J=7.5Hz), 6.81 (1H, t, J=7.5Hz)

- (3) 2 - アミノ - 3 - メトキシ - N - メチルアニリン (671mg) および酢酸 (265mg) の 4 N 塩酸 (3.5ml) 懸濁液を10時間還流する。不溶物を濾去後、濾液を飽和炭酸水素ナトリウムで pH 7 に調節し、塩化メチレンで抽出する。有機層を合わせ、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ (塩化メチレン : メタノー
- 20
- 25

ル = 40 : 1、v/v) で精製して、1,2-ジメチル-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール (680mg) を得る。

mp : 122.5~124℃

5 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.59 (3H, s), 3.70 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.67 (1H, d, J=7.5Hz), 6.89 (1H, d, J=7.5Hz), 7.17 (1H, t, J=7.5Hz)

(4) 1,2-ジメチル-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール (560mg) の塩化メチレン (2 ml) 溶液に、  
10 氷冷下 1 M 三臭化ホウ素-塩化メチレン溶液 (6.36ml) を加え、同温で30分、次いで室温で2時間攪拌後、14時間還流する。反応液を冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH7に調節し、塩化メチレンで2回抽出する。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を  
15 留去し、残渣を酢酸エチルで結晶化して、4-ヒドロキシ-1,2-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール (297 mg) を得る。

mp : 242.7~245℃

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.64 (3H, s), 3.69 (3H, s), 6.81 (2H, d, J=7.5Hz), 7.17 (1H, t, J=7.5Hz)

## 製造例 2

(1) 3-ヒドロキシ-2-ニトロ安息香酸 (500mg) および炭酸カリウム (1.13g) のジメチルホルムアミド (5 ml) 懸濁液に、室温で臭化ベンジル (1.12g) を加え、一夜攪拌する。反応混合物に水を加え、酢酸エチル  
25

で2回抽出する。有機層を合わせ、水、食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、ジイソプロピルエーテルから結晶化して、3-ベンジルオキシ-2-ニトロ安息香酸ベンジル（676mg）を得る。

mp : 81.7~84.7℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 5.20 (2H, s), 5.32 (2H, s), 7.22-7.46 (12H, m), 7.61 (1H, d, J=7.5Hz)

10 (2) 3-ベンジルオキシ-2-ニトロ安息香酸ベンジル（640mg）のエタノール（5 ml）懸濁液に、室温で1 N 水酸化ナトリウム水溶液（1.94ml）を加え、60℃で1時間攪拌する。反応混合物をpH4に調節し、析出した結晶をろ取し、乾燥して、3-ベンジルオキシ-2-ニトロ安息香酸（439mg）を得る。

mp : 198.4~200℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 5.30 (2H, s), 7.29-7.47 (5H, m), 7.51-7.70 (3H, m)

20 (3) 実施例1-(1)と同様にして、3-ベンジルオキシ-2-ニトロ安息香酸、ジフェニルホスホリルアジドおよび第三級ブタノールから、N-(3-ベンジルオキシ-2-ニトロフェニル)カルバミン酸第三級ブチルを得る。

mp : 139.6~141℃

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.51 (9H, s), 5.18 (2H, s), 6.76

(1H, d, J=7.5Hz), 7.29-7.45 (6H, m), 7.59 (1H, br s), 7.79 (1H, d, J=7.5Hz)

### 製造例 3

N - ( 3 - ベンジルオキシ - 2 - ニトロフェニル ) カ  
5 ルバミン酸第三級ブチル ( 3 g ) のジメチルホルムアミ  
ド ( 30ml ) 溶液に、水冷下水素化ナトリウム ( 油中 60  
%、575mg ) を加え、15分間攪拌した後、ヨウ化エチル  
( 1.49 g ) を加える。室温で 2 時間攪拌後、水 ( 150ml )  
を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水および食塩  
10 水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留  
去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ ( ヘ  
キサン : 酢酸エチル = 5 : 1、v/v ) で精製し、ヘキサ  
ンで結晶化して、N - ( 3 - ベンジルオキシ - 2 - ニト  
ロフェニル ) - N - エチルカルバミン酸第三級ブチル  
15 ( 3.36 g ) を得る。

mp : 86.7 ~ 92.9℃

NMR ( CDCl<sub>3</sub>, δ ) : 1.17 ( 3H, t, J=7Hz ), 1.39 ( 9H, br  
s ), 3.41-3.80 ( 2H, m ), 15.19 ( 2H, s ), 8.86  
( 1H, br d, J=7.5Hz ), 7.01 ( 1H, d, J=7.5Hz ), 7.29  
20 -7.32 ( 6H, m )

### 製造例 4

製造例 3 と同様にして以下の化合物を得る。

( 1 ) N - ( 3 - ベンジルオキシ - 2 - ニトロフェニル )  
カルバミン酸第三級ブチルおよびヨウ化メチルから N -  
25 ( 3 - ベンジルオキシ - 2 - ニトロフェニル ) - N - メ

チルカルバミン酸第三級ブチルを得る。

mp : 113-115°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.38 (9H, bs), 3.19 (3H, s), 5.19 (2H, s), 6.87 (1H, bd, J=8.5Hz), 7.00 (1H, d,

5 J=8.5Hz), 7.31-7.43 (6H, m)

(2) N-(3-ベンジルオキシ-2-ニトロフェニル)カルバミン酸第三級ブチルおよび臭化ベンジルからN-ベンジル-N-(3-ベンジルオキシ-2-ニトロフェニル)カルバミン酸第三級ブチルを得る。

10 mp : 122.4°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.42 (9H, br s), 5.18 (2H, s), 6.97 (1H, d, J=7Hz), 7.18 (1H, br t, J=7Hz), 7.24-7.43 (11H, m)

#### 製造例 5

15 N-(3-ベンジルオキシ-2-ニトロフェニル)-N-エチルカルバミン酸第三級ブチル (3.30 g) に氷冷下 4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (15 ml) を加え、同温で10分間、次いで室温で30分間攪拌する。溶媒を減圧留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、3-ベン

20 ジルオキシ-N-エチル-2-ニトロアニリン (2.29 g) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.30 (3H, t, J=7Hz), 3.13 (2H, q,

25 J=7Hz), 5.16 (2H, s), 6.31 (1H, d, J=7.5Hz).

6.38 (1H, d, J=7.5Hz), 7.21 (1H, t, J=7.5Hz),  
7.28-7.49 (5H, m)

#### 製造例 6

製造例 5 と同様にして以下の化合物を得る。

- 5 (1) 3-ベンジルオキシ-N-メチル-2-ニトロアニリン

mp : 80-81°C

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.91 (3H, d, J=7.0Hz), 5.15 (2H, s), 6.21 (1H, bd, J=7.0Hz), 6.33 (1H, d, J=8.5Hz), 6.38 (1H, d, J=8.5Hz), 7.25 (1H, t, J=8.5Hz), 7.29-7.49 (5H, m)

- (2) N-ベンジル-3-ベンジルオキシ-2-ニトロアニリン

mp : 91.5-93.7°C

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 4.42 (2H, d, J=6Hz), 5.66 (2H, s), 6.33 (1H, d, J=7Hz), 6.34 (1H, d, J=7Hz), 6.47 (1H, br t, J=6Hz), 7.15 (1H, t, J=7.5Hz), 7.24-7.49 (10H, m)

#### 製造例 7

- 20 3-ベンジルオキシ-N-エチル-2-ニトロアニリン (2.20 g) およびトリエチルアミン (1.23 g) の塩化メチレン (21ml) 溶液に、氷冷下塩化アセチル (698mg) を加え、室温で3時間攪拌する。反応混合物を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および食塩水で順次洗浄
- 25 し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。

残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ（塩化メチレン-酢酸エチル）で精製して、N-アセチル-3-ベンジルオキシ-N-エチル-2-ニトロアニリン（1.71g）を得る。

- 5        NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.15 (3H, t, J=7Hz), 2.18 (3H, s),  
3.16-4.10 (2H, m), 5.13 (2H, s), 6.90 (1H, d,  
J=7.5Hz), 7.18 (1H, d, J=7.5Hz), 7.33-7.50  
(6H, m)

#### 製造例 8

- 10        製造例 7 と同様にして以下の化合物を得る。

(1) 3-ベンジルオキシ-N-メチル-2-ニトロアニリンおよび塩化ベンゾイルから3-ベンジルオキシ-N-ベンゾイル-N-メチル-2-ニトロアニリンを得る。

- 15        NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 3.37 (3H, s), 5.17 (2H, s), 6.60  
(1H, bd, J=8.5Hz), 6.93 (1H, d, J=8.5Hz), 7.12-  
7.50 (11H, m)

(2) 3-ベンジルオキシ-N-メチル-2-ニトロアニリンおよび塩化プロピオニルから3-ベンジルオキシ-N-メチル-2-ニトロ-N-プロピオニルアニリンを得る。

- 20        NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.91 (1H, t, J=7.5Hz), 1.16 (2H,  
t, J=7.5Hz), 1.95-2.22 (1.3H, m), 2.33-2.60  
(0.7H, m), 3.15-3.27 (3H, m), 5.16-5.25 (2H,  
25        m), 6.83-6.94 (1H, m), 7.09-7.20 (1H, m), 7.30



-7.53 (6H, m)

(3) N-ベンジル-3-ベンジルオキシ-2-ニトロアニリンおよび塩化アセチルからN-アセチル-N-ベンジル-3-ベンジルオキシ-2-ニトロアニリンを得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.92 (2H, s), 2.16 (1H, s), 3.22 (0.5H, d, J=15Hz), 3.44 (0.5H, d, J=15Hz), 3.98 (1H, d, J=15Hz), 4.03 (1H, d, J=15Hz), 5.19 (2H, s), 5.57 (0.5H, br s), 5.62 (0.5H, br s), 6.33 (0.6H, d, J=7.5Hz), 6.38 (0.4H, d, J=7.5Hz), 7.04~7.13 (1H, m), 7.17~7.45 (10H, m)

#### 製造例 9

N-アセチル-3-ベンジルオキシ-N-エチル-2-ニトロアニリン (1.37g) の酢酸 (11ml) -エタノール (2.7ml) 溶液に鉄 (2.43g) を加え、4時間還流する。不溶物を除去し、溶液を減圧濃縮し残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ (ヘキサン-酢酸エチル) で精製して、4-ベンジルオキシ-1-エチル-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール (397mg) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.40 (3H, t, J=7.5Hz), 2.61 (3H, s), 4.13 (2H, q, J=7.5Hz), 5.37 (2H, s), 6.67

(1H, d, J=7.5Hz), 6.91 (1H, d, J=7.5Hz), 7.09  
(1H, t, J=7.5Hz), 7.26-7.40 (3H, m), 7.51 (2H,  
br d, J=7.5Hz)

## 製造例 10

5 製造例 9 と同様にして以下の化合物を得る。

(1) 4-ベンジルオキシ-1-メチル-2-フェニル-  
1 H-ベンズイミダゾール

mp : 118-120°C

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 3.85 (3H, s), 5.47 (2H, s), 6.73  
(1H, d, J=7.5Hz), 6.99 (1H, d, J=7.5Hz), 7.17  
(1H, t, J=7.5Hz), 7.25-7.39 (3H, m), 7.48-7.57  
(5H, m), 7.77-7.84 (2H, m)

(2) 4-ベンジルオキシ-2-エチル-1-メチル-  
1 H-ベンズイミダゾール

15 mp : 94.9°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.43 (3H, t, J=7.5Hz), 2.95 (2H,  
q, J=7.5Hz), 3.70 (3H, s), 5.39 (2H, s), 6.65  
(1H, d, J=8Hz), 6.89 (1H, d, J=8Hz), 7.09 (1H, t,  
J=8Hz), 7.25-7.40 (3H, m), 7.51 (2H, d-like)

20 (3) 1-ベンジル-4-ベンジルオキシ-2-メチル-  
1 H-ベンズイミダゾール

mp : 128.5-136.8°C

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.56 (3H, s), 5.29 (2H, s), 5.37  
(2H, s), 6.68 (1H, d, J=7.5Hz), 6.83 (1H, d,  
J=7.5Hz), 6.99-7.10 (3H, m), 7.24-7.44 (6H,

m), 7.53 (2H, br d, J=9Hz)

### 製造例 11

4-ベンジルオキシ-1-エチル-2-メチル-1H-  
-ベンズイミダゾール (370mg) の酢酸エチル (3.7ml)  
5 溶液に10%パラジウム炭素 (18mg) を加え、水素気流中  
室温で5時間攪拌する。不溶物を除去後、溶液を濃縮  
し、残渣をジイソプロピルエーテルで結晶化して、1-  
エチル-4-ヒドロキシ-2-メチル-1H-ベンズイ  
ミダゾール (220mg) を得る。

10 mp : 187~190℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.40 (3H, t, J=7.5Hz), 2.68 (3H,  
s), 4.13 (2H, q, J=7.5Hz), 6.81 (1H, d,  
J=7.5Hz), 6.84 (1H, d, J=7.5Hz), 7.17 (1H, t,  
J=7.5Hz)

### 15 製造例 12

製造例 11と同様にして以下の化合物を得る。

(1) 1-メチル-4-ヒドロキシ-2-フェニル-1H-  
-ベンズイミダゾール

mp : 210-211℃

20 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.82 (3H, s), 6.59 (1H, d,  
J=8.5Hz), 7.00 (1H, d, J=8.5Hz), 7.07 (1H, t,  
J=8.5Hz), 7.50-7.62 (3H, m), 7.79-7.87 (2H, m)

(2) 2-エチル-4-ヒドロキシ-1-メチル-1H-  
ベンズイミダゾール

25 mp : 233.2℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.36 (3H, t, J=7.5Hz), 2.98 (2H, q, J=7.5Hz), 3.70 (3H, s), 6.77-6.86 (2H, m), 7.15 (1H, t, J=8Hz)

5 (3) 1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール

mp : 212.1°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 2.61 (3H, s), 5.28 (2H, s), 6.75 (1H, d, J=8Hz), 6.80 (1H, d, J=8Hz), 7.00-7.16 (2H, m), 7.11 (1H, t, J=8Hz), 7.19-7.34 (3H, m)

10 製造例13

(1) 2,6-ジクロロ-3-ニトロベンジルアルコール (5.0g) の N,N-ジメチルホルムアミド (25ml) 溶液にイミダゾール (1.69g) と塩化第三級ブチルジフェニルシリル (6.0ml) を攪拌しながら室温下に加え、1晩攪拌する。混合物を水 (25ml) で希釈し、酢酸エチルで2回抽出する。有機層を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去して、1-(第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-2,6-ジクロロ-3-ニトロベンゼン (11.5g) を油状物として得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.05 (9H, s), 4.96 (2H, s), 7.27-7.51 (7H, m), 7.58-7.81 (5H, m)

(2) 1-(第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-2,6-ジクロロ-3-ニトロベンゼン (433mg)、塩化第二鉄6水和物 (17.5mg) および活性炭 (17.5mg) の

25

メタノール (2.78ml) - 水 (0.69ml) 中混合物を攪拌しながら、これに、60~70℃で、ヒドラジン 1 水和物 (0.135ml) を滴下する。滴下終了後、混合物を反時間還流させる。混合物を放冷後、濾過する。濾液を減圧下に濃縮する。残留物をジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾過後、濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を n-ヘキサンで洗って、3-アミノ-1-(第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-2,6-ジクロロベンゼン (348mg) を白色物質として得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.05 (9H, s), 4.07 (2H, br s),

4.87 (2H, s), 6.66 (1H, d, J=9Hz), 7.08 (1H, d,

J=9Hz), 7.30-7.50 (6H, m), 7.70-7.84 (4H, m)

(3) 3-アミノ-1-(第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-2,6-ジクロロベンゼン (348mg)、トリエチルアミン (0.15ml) および塩化メチレン (3.5ml) の混合物に塩化フタルイミドアセチル (186mg) を氷冷下で加える。混合物を室温で 1.5 時間攪拌後、これに水を加え、析出物を真空濾過により集め、ジイソプロピルエーテルで洗浄して、1-(第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-2,6-ジクロロ-3-(フタルイミドアセチルアミノ)ベンゼン (460mg) を結晶として得る。

mp : 198.1℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.04 (9H, s), 4.57 (2H, s), 4.90

(2H, s), 7.25-7.50 (7H, m), 7.55-7.83 (6H, m),  
7.85-8.07 (2H, m), 8.00 (1H, br s), 8.25  
(1H, d, J=8Hz)

- 5 (4) 1 - (第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル) - 2,6 - ジクロロ - 3 - (フタルイミドアセチル  
アミノ) ベンゼン (453mg) および N, N - ジメチルホルム  
アミド (2.2ml) の混合物に水素化ナトリウム (油  
中60%, 31mg) を氷水浴中で加える。氷水浴中で50分間  
10 攪拌後、これにヨウ化メチル (0.055ml) を加え、混合  
物を室温で2.5時間攪拌する。この混合物に水 (88ml)  
を氷水浴中で加え、析出物を真空ろ過により集め、水  
および酢酸エチルで洗浄して、1 - (第三級ブチルジ  
フェニルシリルオキシメチル) - 2,6 - ジクロロ - 3  
- [N - メチル - N - (フタルイミドアセチル) アミ  
15 ノ] ベンゼン (236mg) を粉末として得る。

mp : 167-172°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.06 (9H, s), 3.20 (3H, s), 4.04  
(2H, s), 4.98 (2H, s), 7.31-7.51 (9H, m), 7.65-  
7.79 (6H, m), 7.80-7.92 (2H, m)

- 20 (5) 1 - (第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル)  
- 2,6 - ジクロロ - 3 - [N - メチル - N - (フ  
タルイミドアセチル) アミノ] ベンゼン (119mg) のテ  
トラヒドロフラン (0.6ml) 溶液に 1 M フッ化テトラブ  
チルアンモニウム - テトラヒドロフラン (0.4ml) を氷  
25 冷下で加える。反応混合物を室温で1.5時間攪拌する。

混合物を酢酸エチルと水を用いて分相する。有機層を減圧下に濃縮する。

析出物をろ取してメタノールで洗浄し、2,6-ジクロロ-1-ヒドロキシメチル-3-[N-メチル-N-(5 (フタルイミドアセチル) アミノ)] ベンゼン (43mg) を粉末として得る。

mp : 236.2-240.8℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.24 (1H, t, J=7Hz), 3.21 (3H, s),  
4.09 (2H, s), 5.04 (2H, d, J=7Hz), 7.43 (1H, d,  
10 J=8Hz), 7.48 (1H, d, J=8Hz), 7.67-7.75 (2H, m),  
7.80-7.88 (2H, m)

(6) 2,6-ジクロロ-1-ヒドロキシメチル-3-[N-メチル-N-(15 (フタルイミドアセチル) アミノ)] ベンゼン (399mg) とトリエチルアミン (0.17ml) との塩化メチレン (8ml) 中混合物に、-20℃で、塩化メタンスルホニル (0.086ml) を加え、混合物を1時間攪拌する。混合物を炭酸水素ナトリウム溶液および食塩水で洗  
い、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮して、  
2,6-ジクロロ-1-メチルスルホニルオキシメチル  
20 -3-[N-メチル-N-(フタルイミドアセチル) ア  
ミノ] ベンゼン (561mg) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 3.15 (3H, s), 3.24 (3H, s), 4.09  
(2H, s), 5.48 (2H, s), 7.56 (2H, s), 7.67-7.78  
(2H, m), 7.80-7.93 (2H, m)

## 実施例 1

4-ヒドロキシ-1,2-ジメチル-1H-ベンズイ  
ミダゾール (250mg) の N,N-ジメチルホルムアミド  
(2.5ml) 懸濁液に、氷浴で冷却下に、水素化ナトリウ  
ム (鉱油中60%、102mg) を加え、混合物を室温で15分  
5 間攪拌する。これに、氷浴で冷却下に、2,6-ジクロ  
ロー1-メチルスルホニルオキシメチル-3-[N-メ  
チル-N-(フタルイミドアセチル)アミノ]ベンゼン  
(799mg) を加え、混合物を室温で3時間攪拌する。こ  
10 れに水を滴下し、生じた沈澱を濾取して、4-[2,6  
-ジクロロー3-[N-(フタルイミドアセチル)-N  
-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-1,2-ジメチル  
-1H-ベンズイミダゾール (418mg) を得る。

mp : 225.6~227℃

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.59 (3H, s), 3.23 (3H, s), 3.71  
(3H, s), 4.11 (2H, s), 5.60 (2H, s), 6.85 (1H,  
d, J=7.5Hz), 6.98 (1H, d, J=7.5Hz), 7.21 (1H, t,  
J=7.5Hz), 7.48 (1H, d, J=8Hz), 7.52 (1H, d,  
J=8Hz), 7.69-7.77 (2H), 7.82-7.90 (2H)

## 20 実施例 2

実施例 1 と同様にして以下の化合物を得る。

(1) 4-ヒドロキシ-2-メチルベンゾオキサゾールお  
よび 2,6-ジクロロー1-メチルスルホニルオキシメ  
チル-3-[N-メチル-N-(フタルイミドアセチ  
25 ル)アミノ]ベンゼンから 4-[2,6-ジクロロー3



- [N - (フタルイミドアセチル) - N - メチルアミノ] ベンジルオキシ] - 2 - メチルベンゾオキサゾールを得る。

mp : 204.7 - 206.5°C

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.62 (3H, s), 3.24 (3H, s), 4.12 (2H, s), 5.63 (2H, s), 6.94 (1H, d, J=7.5Hz), 7.18 (1H, d, J=7.5Hz), 7.23-7.31 (1H, overlapped with CDCl<sub>3</sub>), 7.50 (1H, d, J=8Hz), 7.54 (1H, t, J=8Hz), 7.69-7.77 (2H), 7.82-7.89 (2H)

(2) 4 - [2,6 - ジクロロ - 3 - [N - (フタルイミドアセチル) - N - メチルアミノ] ベンジルオキシ] - 1 - エチル - 2 - メチル - 1H - ベンズイミダゾール  
mp : 233 - 236°C

- 15 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.40 (3H, t, J=7.5Hz), 2.59 (3H, s), 3.24 (3H, s), 4.09-4.20 (4H, m), 5.60 (2H, s), 6.85 (1H, d, J=7.5Hz), 6.99 (1H, d, J=7.5Hz), 7.21 (1H, t, J=7.5Hz), 7.48 (1H, d, J=8Hz), 7.51 (1H, d, J=8Hz), 7.69-7.77 (2H, m), 7.83-7.89 (2H, m)

(3) 4 - [2,6 - ジクロロ - 3 - [N - (フタルイミドアセチル) - N - メチルアミノ] ベンジルオキシ] - 1 - メチル - 2 - フェニル - 1H - ベンズイミダゾール  
mp : 154 - 156°C

- 25 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 3.21 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.09

(2H, s), 5.71 (2H, s), 6.91 (1H, d, J=7.5Hz),  
 7.08 (1H, d, J=7.5Hz), 7.27 (1H, t, J=7.5Hz),  
 7.43-7.53 (5H, m), 7.66-7.77 (4H, m), 7.80-  
 7.89 (2H, m)

- 5 (4) 4 - [ 2, 6 - ジクロロ - 3 - [ N - ( フタルイミ  
 ドアセチル ) - N - メチルアミノ ] ベンジルオキシ ] -  
 2 - エチル - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール

mp : 108.1℃

- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.37 (3H, t, J=7.5Hz), 2.93 (2H,  
 q, J=7.5Hz), 3.24 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.10  
 (2H, s), 5.63 (2H, s), 6.85 (1H, d, J=8Hz),  
 6.97 (1H, d, J=8Hz), 7.19 (1H, t, J=8Hz), 7.46  
 (1H, d, J=8Hz), 7.52 (1H, d, J=8Hz), 7.67-7.75  
 (2H, m), 7.80-7.90 (2H, m)

- 15 (5) 4 - [ 2, 6 - ジクロロ - 3 - [ N - ( フタルイミ  
 ドアセチル ) - N - メチルアミノ ] ベンジルオキシ ] -  
 1 - ベンジル - 2 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール

- 20 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.54 (3H, s), 3.24 (3H, s), 4.14  
 (2H, s), 5.30 (2H, s), 5.60 (2H, s), 6.85 (1H,  
 d, J=7.5Hz), 6.93 (1H, d, J=7.5Hz), 7.03-7.10  
 (2H, m), 7.17 (1H, t, J=7.5Hz), 7.24-7.36 (3H,  
 m), 7.47 (1H, d, J=8Hz), 7.51 (1H, d, J=8Hz),  
 7.68-7.75 (2H, m), 7.80-7.90 (2H, m)

### 実施例 3

- 25 4 - [ 2, 6 - ジクロロ - 3 - [ N - ( フタルイミド

アセチル) - N - メチルアミノ] ベンジルオキシ] -  
1, 2 - ジメチル - 1 H - ベンズイミダゾール (405mg)、  
ヒドラジン 1 水和物 (75.4mg) およびエタノール (4.0  
5 ml) の混合物を還流下に30分間加熱する。冷却後析出物  
を濾去し、濾液を減圧濃縮する。残渣をジクロロメタン  
に溶解し、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮して 4 -  
[ 3 - ( N - グリシル - N - メチルアミノ ) - 2, 6 -  
ジクロロベンジルオキシ ] - 1, 2 - ジメチル - 1 H -  
ベンズイミダゾール (300mg) を得る。

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 2.59 (3H, s), 3.02 (1H, d,  
J=17Hz), 3.12 (1H, d, J=17Hz), 3.22 (3H, s),  
3.71 (3H, s), 5.52 (1H, d, J=10Hz), 5.58 (1H, d,  
J=10Hz), 6.82 (1H, d, J=7.5Hz), 6.97 (1H, d,  
J=7.5Hz), 7.20 (1H, t, J=7.5Hz), 7.23 (1H, d,  
15 J=8Hz), 7.43 (1H, d, J=8Hz)

#### 実施例 4

実施例 3 と同様にして以下の化合物を得る。

(1) 4 - [ 3 - ( N - グリシル - N - メチルアミノ ) -  
2, 6 - ジクロロベンジルオキシ ] - 2 - メチルベンゾ  
20 オキサゾール

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 2.61 (3H, s), 3.02 (1H, d,  
J=17Hz), 3.12 (1H, d, J=17Hz), 3.22 (3H, s),  
5.57 (1H, d, J=10Hz), 5.61 (1H, d, J=10Hz), 6.92  
(1H, d, J=7.5Hz), 7.17 (1H, d, J=7.5Hz), 7.22 -  
25 7.30 (2H), 7.46 (1H, d, J=7.5Hz)

(2) 4 - [ 3 - ( N - グリシル - N - メチル アミノ ) -  
2 , 6 - ジクロロベンジルオキシ ] - 1 - エチル - 2 -  
メチル - 1 H - ベンズイミダゾール

5 NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.40 (3H, t, J=7.5Hz), 2.59 (3H,  
s), 3.02 (1H, d, J=17Hz), 3.12 (1H, d, J=17Hz),  
3.22 (3H, s), 4.14 (2H, d, J=7.5Hz), 5.52 (1H,  
d, J=10Hz), 5.58 (1H, d, J=10Hz), 6.83 (1H, d,  
J=7.5Hz), 6.98 (1H, d, J=7.5Hz), 7.17-7.28  
(2H, m), 7.43 (1H, d, J=8Hz)

10 (3) 4 - [ 3 - ( N - グリシル - N - メチル アミノ ) -  
2 , 6 - ジクロロベンジルオキシ ] - 1 - メチル - 2 -  
フェニル - 1 H - ベンズイミダゾール

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 3.02 (1H, d, J=16.5Hz), 3.12 (1H,  
d, J=16.5Hz), 3.22 (3H, s), 3.84 (3H, s), 5.65  
(1H, d, J=9.0Hz), 5.70 (1H, d, J=9.0Hz), 6.89  
(1H, d, J=7.5Hz), 7.07 (1H, d, J=7.5Hz), 7.23  
(1H, d, J=7.5Hz), 7.29 (1H, t, J=7.5Hz), 7.43  
(1H, d, J=7.5Hz), 7.47-7.53 (3H, m), 7.70-7.78  
(2H, m)

20 (4) 4 - [ 3 - ( N - グリシル - N - メチル アミノ ) -  
2 , 6 - ジクロロベンジルオキシ ] - 2 - エチル - 1 -  
メチル - 1 H - ベンズイミダゾール

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.36 (3H, t, J=7.5Hz), 2.93 (2H,  
q, J=7.5Hz), 3.03 (1H, d, J=18Hz), 3.11 (1H, d,  
J=18Hz), 3.23 (3H, s), 3.73 (3H, s), 5.53-5.65

(2H, m), 6.84 (1H, d, J=8Hz), 6.97 (1H, d,

J=8Hz), 7.15-7.28 (2H, m), 7.45 (1H, d, J=8Hz)

(5) 4 - [ 3 - ( N - グリシル - N - メチルアミノ ) -

2, 6 - ジクロロベンジルオキシ ] - 1 - ベンジル - 2

5 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.77 (2H, br s), 2.55 (3H, s),

3.03 (1H, d, J=17Hz), 3.10 (1H, d, J=17Hz), 3.21

(3H, s), 5.30 (2H, s), 5.54 (1H, d, J=9Hz),

5.59 (1H, d, J=9Hz), 6.83 (1H, d, J=7Hz), 6.90

10 (1H, d, J=7Hz), 7.00~7.10 (2H, m), 7.16 (1H, t,

J=7Hz), 7.20~7.35 (4H, m), 7.43 (1H, d, J=7Hz)

#### 実施例 5

4 - [ 3 - ( N - グリシル - N - メチルアミノ ) -

2, 6 - ジクロロベンジルオキシ ] - 1, 2 - ジメチル

15 - 1 H - ベンズイミダゾール (80mg) の塩化メチレン

(0.8ml) 溶液に室温でピリジン (23.3mg) および無水

酢酸 (30.1mg) を加え、同温で1時間攪拌する。溶媒を

留去しトルエンを加えて3回共沸する。残渣を分取用薄

層クロマトグラフィ (塩化メチレン:メタノール=10:

20 1, v/v) で精製して、4 - [ 3 - [ N - (アセチルグ

リシル) - N - メチルアミノ ] - 2, 6 - ジクロロベン

ジルオキシ ] - 1, 2 - ジメチル - 1 H - ベンズイミダ

ゾール (75mg) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.01 (3H, s), 2.58 (3H, s), 3.24

25 (3H, s), 3.52 (1H, dd, J=17, 4Hz), 3.71 (3H, s),

3.80 (1H, dd, J=17.5 Hz), 5.51 (1H, d, J=10 Hz),  
5.58 (1H, d, J=10 Hz), 6.42 (1H, br s), 6.86  
(1H, d, J=7.5 Hz), 6.98 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.18-  
7.29 (2H), 7.47 (1H, d, J=7.5 Hz)

## 5 実施例 6

実施例 5 と同様にして、4 - [ 3 - [ N - (アセチル  
グリシル) - N - メチルアミノ ] - 2, 6 - ジクロロベ  
ンジルオキシ ] - 2 - メチルベンゾオキサゾールを得  
る。

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.01 (3H, s), 2.61 (3H, s), 3.24  
(3H, s), 3.51 (1H, dd, J=17.4 Hz), 3.80 (1H, dd,  
J=17.4 Hz), 5.55 (1H, d, J=10 Hz), 5.60 (1H, d,  
J=10 Hz), 6.42 (1H, br s), 6.92 (1H, d,  
J=7.5 Hz), 7.16 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.22-7.31  
15 (2H), 7.48 (1H, d, J=7.5 Hz)

## 実施例 7

4 - [ 3 - ( N - グリシル - N - メチルアミノ ) -  
2, 6 - ジクロロベンジルオキシ ] - 1, 2 - ジメチル  
- 1 H - ベンズイミダゾール (100mg)、4 - (メチル  
カルバモイル) 桂皮酸 (55.4mg) およびジメチルホルム  
20 アミド (1 ml) の混合物に 1 - エチル - 3 - (3 - ジメ  
チルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (61.2mg)  
および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (49.7mg) を  
加える。この混合物を室温下で 3 時間攪拌したのち、水  
25 を加え、塩化メチレンで抽出する。有機層を分離し、

水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に蒸発させる。残留物を分取薄層クロマトグラフィー（ジクロロメタン-メタノール）で精製して、4-[2,6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-1,2-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール (121mg) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 2.58 (3H, s), 3.02 (3H, d, J=5Hz),  
 10 3.28 (3H, s), 3.61-3.72 (4H), 3.93 (1H, dd, J=17.5Hz), 5.52 (1H, d, J=10Hz), 5.58 (1H, d, J=10Hz), 6.20 (1H, br d, J=5Hz), 6.52 (1H, d, J=15Hz), 6.70 (1H, br s), 6.88 (1H, d, J=7.5Hz), 6.98 (1H, d, J=7.5Hz), 7.22 (1H, t, J=7.5Hz),  
 15 7.30 (1H, d, J=8Hz), 7.48 (1H, d, J=8Hz), 7.51-7.62 (3H), 7.77 (2H, d, J=7.5Hz)

#### 実施例 8

実施例 7 と同様にして以下の化合物を得る。

(1) 4-[2,6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メチルベンゾオキサゾール

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 2.61 (3H, s), 3.02 (3H, d, J=5Hz),  
 3.28 (3H, s), 3.67 (1H, dd, J=17.4Hz), 3.94  
 25 (1H, dd, J=17.5Hz), 5.58 (1H, d, J=10Hz), 5.61

(1H, d, J=10Hz), 6.15 (1H, br d, J=5Hz), 6.52

(1H, d, J=15Hz), 6.68 (1H, br s), 6.93 (1H, d,

J=7.5Hz), 7.16 (1H, d, J=7.5Hz), 7.21-7.35

(3H), 7.46-7.62 (3H), 7.76 (2H, d, J=7.5Hz)

- 5 (2) 4 - [ 2, 6 - ジクロロ - 3 - [ N - メチル - N -  
[ 4 - ( メチルカルバモイル ) シンナモイルグリシル ]  
アミノ ] ベンジルオキシ ] - 1 - エチル - 2 - メチル -  
1 H - ベンズイミダゾール

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.40 (3H, t, J=7Hz), 2.58 (3H, s),  
10 3.02 (3H, d, J=5Hz), 3.28 (3H, s), 3.68 (1H, dd,  
J=17, 4Hz), 3.94 (1H, dd, J=17, 5Hz), 5.52  
(1H, d, J=10Hz), 5.58 (1H, d, J=10Hz), 6.20 (1H,  
br d, J=5Hz), 6.52 (1H, d, J=15Hz), 6.70 (1H,  
br t, J=5Hz), 6.86 (1H, d, J=7.5Hz), 6.99 (1H,  
15 d, J=7.5Hz), 7.22 (1H, t, J=7.5Hz), 7.31 (1H,  
d, J=8Hz), 7.48 (1H, d, J=8Hz), 7.51-7.62 (3H),  
7.76 (2H, d, J=7.5Hz)

- (3) 4 - [ 2, 6 - ジクロロ - 3 - [ N - メチル - N -  
[ 4 - ( メチルカルバモイル ) シンナモイルグリシル ]  
20 アミノ ] ベンジルオキシ ] - 1 - メチル - 2 - フェニル  
- 1 H - ベンズイミダゾール

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.98 (3H, d, J=4.5Hz), 3.25 (3H,  
s), 3.66 (1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 3.82 (3H, s),  
3.93 (1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 5.66 (2H, s),  
25 6.24 (1H, bq, J=4.5Hz), 6.51 (1H, d, J=16.0Hz),



6.71 (1H, bt,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 6.93 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ),  
 7.08 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.25-7.34 (2H, m), 7.43-  
 7.61 (7H, m), 7.68-7.79 (4H, m)

その塩酸塩

5 mp : 178-191°C

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.80 (3H, d,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 3.16  
 (3H, s), 3.53 (1H, dd,  $J=16.0, 5.5\text{Hz}$ ), 3.82  
 (1H, dd,  $J=16.0, 5.5\text{Hz}$ ), 3.97 (3H, s), 5.58  
 (1H, d,  $J=10.0\text{Hz}$ ), 5.62 (1H, d,  $J=10.0\text{Hz}$ ), 6.89  
 10 (1H, d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 7.37-  
 7.49 (1H, m), 7.60-7.73 (7H, m), 7.81-7.94  
 (6H, m), 8.37 (1H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 8.52 (1H, q,  
 $J=4.5\text{Hz}$ )

(4) 4 - [ 2,6 - ジクロロ - 3 - [ N - メチル - N -  
 15 [ 4 - ( メチルカルバモイル ) シンナモイルグリシル ]  
 アミノ ] ベンジルオキシ ] - 2 - エチル - 1 - メチル -  
 1 H - ベンズイミダゾール

NMR (CDCl $_3$ ,  $\delta$ ) : 1.36 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.93 (2H,  
 q,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.02 (3H, d,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 3.27 (3H,  
 20 s), 3.66 (1H, dd,  $J=4, 18\text{Hz}$ ), 3.73 (3H, s),  
 3.93 (1H, dd,  $J=4, 18\text{Hz}$ ), 5.53-5.64 (2H, m),  
 6.17 (1H, q-like), 6.52 (1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 6.68  
 (1H, t-like), 6.86 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  
 $J=8\text{Hz}$ ), 7.21 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.30 (1H, d,  
 25  $J=8\text{Hz}$ ), 7.46 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.54 (2H, d,

106

$J=8\text{Hz}$ ). 7.59 (1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ). 7.75 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

## その塩酸塩

5 NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.27-1.37 (3H, m), 2.78 (3H, d,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 3.12 (2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.15 (3H, s), 3.84 (1H, dd,  $J=4.5, 16\text{Hz}$ ), 3.95 (3H, s), 5.53 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 5.60 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 6.86-6.97 (1H, m), 7.37-7.49 (2H, m), 7.49-7.78 (4H, m), 7.78-7.91 (4H, m), 8.38 (1H, t-like), 8.52 (1H, q-like)

10

(5) 4 - [ 2,6 - ジクロロ - 3 - [ N - メチル - N - [ 4 - ( メチルカルバモイル ) シンナモイルグリシル ] アミノ ] ベンジルオキシ ] - 1 - ベンジル - 2 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール

15 NMR (CDCl $_3$ ,  $\delta$ ) : 2.54 (3H, s), 3.00 (3H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 3.27 (3H, s), 3.66 (1H, dd,  $J=17$  and  $4\text{Hz}$ ), 3.94 (1H, dd,  $J=17$  and  $5\text{Hz}$ ), 5.30 (2H, s), 5.53 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 5.58 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 6.26 (1H, br q,  $J=5\text{Hz}$ ), 6.50 (1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 6.70 (1H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 6.86 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.91 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.02-7.10 (2H, m), 7.17 (1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.24-7.36 (4H, m), 7.44-7.61 (4H, m), 7.70-7.79 (2H, m)

20

## その塩酸塩

NMR (CDCl<sub>3</sub>, -CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$ ) : 2.89 (3H, s), 2.95 (3H, s),  
3.27 (3H, s), 3.77 (1H, d, J=17Hz), 3.88 (1H, d,  
J=17Hz), 5.51 (1H, d, J=9Hz), 5.58 (2H, br s),  
5 5.60 (1H, d, J=9Hz), 6.65 (1H, d, J=15Hz), 7.10  
~ 7.25 (4H, m), 7.32~7.41 (2H, m), 7.45~7.60  
(7H, m), 7.76 (2H, d, J=9Hz)

## 製造例 14

(1) 2-アミノ-3-ニトロフェノール (10g) のジメ  
10 チルホルムアミド (100ml) 溶液に、氷冷下炭酸カリウ  
ム (17.9g) を加え、同温で30分間攪拌した後、塩化4  
-メトキシベンジル (10.7g) を加え、氷冷下で30分  
間、次いで室温で一夜攪拌する。水を加えジクロロメタ  
ンで抽出後、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (酢酸  
15 エチル-n-ヘキサン) で精製する。残渣をエタノール  
から結晶化して、2-(4-メトキシベンジルオキシ)  
-6-ニトロアニリン (13.6g) を黄色針状晶として得  
る。

mp : 103°C

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 3.84 (3H, s), 5.04 (2H, s), 6.43  
(2H, br. s), 6.59 (1H, t, J=8Hz), 6.87-7.01 (3H,  
m), 7.28-7.40 (2H, br. d, J=9Hz), 7.74 (1H, d,  
J=8Hz)

(2) 2-(4-メトキシベンジルオキシ)-6-ニトロ  
25 アニリン (3g) の酢酸 (6ml) -エタノール (24ml)

溶液に鉄 (3.06 g) を加え、3 時間還流する。不溶物を  
濾去し、濾液を減圧濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリ  
ウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を硫  
酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をジ  
エチルエーテルで粉末化して、2-アミノ-3-(4-  
メトキシベンジルオキシ) アニリン (2.25 g) を得る。

mp : 127.1℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 3.43 (4H, br. s), 3.81 (3H, s),

4.98 (2H, s), 6.40 (1H, d, J=8Hz), 6.48 (1H, d,

10 J=8Hz), 6.66 (1H, t, J=8Hz), 6.91 (2H, d,

J=9Hz), 7.35 (2H, d, J=9Hz)

(3) 2-アミノ-3-(4-メトキシベンジルオキシ)

アニリン (1.15 g) の酢酸 (12ml) 溶液に室温下攪拌  
しながらオルトプロピオン酸トリエチル (994mg) を加  
え、一夜攪拌する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をジ  
クロロメタンで抽出して、有機層を飽和炭酸水素ナトリ  
ウム水溶液および食塩水で洗浄する。無水硫酸マグネシ  
ウムで乾燥後、溶媒を留去して2-エチル-4-(4-  
メトキシベンジルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール  
20 (900mg) を淡黄色粉末として得る。

mp : 73.8-77.9℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.40 (3H, t, J=7.5Hz), 2.91 (2H,

q, J=7.5Hz), 3.82 (3H, br. s), 5.00-5.35 (2H,

m), 6.57-7.20 (4H, m), 7.26-7.43 (1H, m), 7.38

25 (2H, d, J=9Hz), 9.11-9.52 (1H, m)

(4) 2-エチル-4-(4-メトキシベンジルオキシ)-  
-1H-ベンズイミダゾール (282mg)、プロモ酢酸エ  
チル (184mg) および炭酸カリウム (414mg) のジメチル  
ホルムアミド (3 ml) 溶液を2時間攪拌した後、反応混  
5 合物に酢酸エチルおよび水を加える。分取した有機層を  
飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮  
する。残渣をフラッシュクロマトグラフィ (酢酸エチル  
: n-ヘキサン = 1 : 2 ~ 2 : 1, v/v) で精製して、  
1-エトキシカルボニルメチル-2-エチル-4-(4-  
10 -メトキシベンジルオキシ)-1H-ベンズイミダゾー  
ル (245mg) を白色粉末として得る。

mp : 112.1°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.25 (3H, t, J=7.5Hz), 1.42 (3H,  
t, J=7.5Hz), 2.86 (2H, q, J=7.5Hz), 3.80 (3H,  
15 s), 4.20 (2H, q, J=7.5Hz), 4.78 (2H, s), 5.30  
(2H, s), 6.18 (1H, d, J=7.5Hz), 6.29 (1H, d,  
J=7.5Hz), 6.38 (2H, d, J=9Hz), 7.08 (1H, t,  
J=7.5Hz), 7.42 (2H, d, J=9Hz)

(5) 製造例11と同様にして、1-エトキシカルボニルメ  
20 チル-2-エチル-4-ヒドロキシ-1H-ベンズイミ  
ダゾールを得る。

mp : 148.2-150.5°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.25 (3H, t, J=7.5Hz), 1.36 (3H,  
t, J=7.5Hz), 2.90 (2H, q, J=7.5Hz), 4.22 (2H, q,  
25 J=7.5Hz), 4.78 (2H, s), 6.73 (1H, d, J=8Hz),

6.79 (1H, d, J=8Hz), 7.14 (1H, t, J=8Hz)

### 製造例 15

(1) 3-ベンジルオキシ-N-メチル-2-ニトロアニリン (453.3mg)、80%メタノール (6.8ml)、無水塩化第二鉄 (13.6mg) および炭素 (13.6mg) の混合物に70℃  
5 でヒドラジン1水和物 (255.6μl) を滴下し、同温で5時間攪拌する。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮する。残渣に、酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、分取した有機層を水および食塩水で洗浄し、  
10 無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル-n-ヘキサン) で精製して、2-アミノ-3-ベンジルオキシ-N-メチルアニリン (348.9mg) を得る。

mp : 79-81℃

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.87 (3H, s), 3.43 (3H, bs), 5.07 (2H, s), 6.40 (1H, d, J=7.5Hz), 6.49 (1H, d, J=7.5Hz), 6.80 (1H, t, J=7.5Hz), 7.29-7.47 (5H, m)

(2) 2-アミノ-3-ベンジルオキシ-N-メチルアニリン (318.5mg) の酢酸 (3.2ml) 溶液にテトラメチル  
20 オルトカーボナート (223μl) を室温に加え、4時間攪拌する。反応混合物を濃縮し、残渣に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加える。分取した有機層を水および食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム  
25 で乾燥する。溶媒を留去して、4-ベンジルオキシ-2

111

ーメトキシー１ーメチルー１Ｈーベンズイミダゾール  
(273.3mg)を得る。

mp : 98-102℃

5 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 3.53 (3H, s), 4.22 (3H, s), 5.40  
(2H, s), 6.63 (1H, d, J=7.5Hz), 6.77 (1H, d,  
J=7.5Hz), 6.99 (1H, t, J=7.5Hz), 7.22-7.41  
(3H, m), 7.45-7.52 (2H, m)

(3) 製造例11と同様にして、４ーヒドロキシー２ーメト  
キシー１ーメチルー１Ｈーベンズイミダゾールを得る。

10 mp : 226-229℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.48 (3H, s), 4.08 (3H, s),  
6.49 (1H, d, J=7.5Hz), 6.76 (1H, d, J=7.5Hz),  
6.88 (1H, t, J=7.5Hz), 9.39 (1H, bs)

#### 製造例16

15 (1) 実施例3と同様にして、１ー（第三級ブチルジフェ  
ニルシリルオキシメチル）ー２, 6ージクロロー３ー  
[NーメチルーNー（フタルイミドアセチル）アミノ]  
ベンゼンから３ー（NーグリシルーNーメチルアミノ）  
ー１ー（第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル）  
20 ー２, 6ージクロロベンゼンを得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.05 (9H, s), 2.94 (1H, d,  
J=17Hz), 3.09 (1H, d, J=17Hz), 3.20 (3H, s),  
4.93 (2H, s), 7.18 (1H, d, J=8Hz), 7.35-7.49  
(7H, m), 7.69-7.77 (4H, m)

(2) 実施例 7 と同様にして、3 - (N - グリシル - N -  
メチルアミノ) - 1 - (第三級ブチルジフェニルシリル  
オキシメチル) - 2, 6 - ジクロロベンゼンと 4 - (メ  
チルカルバモイル) 桂皮酸を反応させて、1 - (第三級  
5 ブチルジフェニルシリルオキシメチル) - 2, 6 - ジク  
ロロ - 3 - [N - メチル - N - [4 - (メチルカルバ  
モイル) シンナモイルグリシル] アミノ] ベンゼンを得  
る。

mp : 219 - 222°C

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.05 (9H, s), 3.02<sup>°</sup> (3H, d, J=5Hz),  
3.21 (3H, s), 3.56 (1H, dd, J=17.4Hz), 3.93  
(1H, dd, J=17.5Hz), 4.91 (1H, d, J=10Hz), 4.98  
(1H, d, J=10Hz), 6.15 (1H, br d, J=5Hz), 6.51  
(1H, d, J=15Hz), 6.63 (1H, br s), 7.19-7.28  
15 (2H, m), 7.32-7.48 (6H, m), 7.50-7.60 (3H, m),  
7.68-7.78 (6H, m)

(3) 1 - (第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチ  
ル) - 2, 6 - ジクロロ - 3 - [N - メチル - N - [4  
- (メチルカルバモイル) シンナモイルグリシル] アミ  
20 ノ] ベンゼン (17.6 g) のテトラヒドロフラン (138ml)  
懸濁液に、1 M テトラブチルアンモニウムフルオリドの  
テトラヒドロフラン溶液 (38.4ml) を室温に加え、1 時  
間攪拌する。反応混合物を濃縮し、残渣をジクロロメタ  
ンで希釈する。1 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶  
25 液次いで水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥す



る。溶媒を留去して、2,6-ジクロロ-1-ヒドロキシメチル-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンゼン(8.14 g)を得る。

5 mp : 207-211°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.79 (3H, d, J=5Hz), 3.11 (3H, s), 3.47 (1H, dd, J=17, 4Hz), 3.77 (1H, dd, J=17, 5Hz), 4.74 (1H, d, J=5Hz), 5.34 (1H, t, J=5Hz), 6.87 (1H, d, J=15Hz), 7.40 (1H, d, J=15Hz), 7.59-7.68 (4H, m), 7.85 (2H, d, J=8Hz), 8.29 (1H, t, J=5Hz), 8.48 (1H, d, J=5Hz)

(4) 2,6-ジクロロ-1-ヒドロキシメチル-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンゼン(8.10 g)のジクロロメタン(81 ml)混合物にトリフェニルホスフィン(5.66 g)および四臭化炭素(8.95 g)を0°Cで加え、15分間攪拌し、次いで室温で3時間攪拌する。混合物にトリフェニルホスフィン(1.42 g)および四臭化炭素(2.39 g)を更に加え、2時間攪拌する。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および食塩水で順次洗淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。溶媒を留去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチルで結晶化して、臭化2,6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジル(6.40 g)を淡黄

色結晶として得る。

mp : 211.6 - 216.5℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 3.02 (3H, d, J=5Hz), 3.27 (3H, s),

3.62 (1H, dd, J=17, 4Hz), 3.92 (1H, dd, J=17,

5 Hz), 4.78 (1.2H, s), 4.90 (0.8H, s), 6.15

(1H, br d, J=5Hz), 6.51 (1H, d, J=15Hz), 6.67

(1H, br t, J=5Hz), 7.29 (1H, overlapped with

H<sub>2</sub>O), 7.45-7.62 (4H, m), 7.76 (2H, d, J=8Hz)

#### 製造例 17

10 (1) 2,6-ジメチルベンシルアルコール (17.1 g) および無水酢酸 (14.2 ml) の混合物に、4-ジメチルアミノピリジン (17 mg) を加え、70℃で5時間攪拌する。反

応混合物を冷却後、減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄する。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧

15 濃縮して、酢酸 2,6-ジメチルベンシル (22.5 g) を無色油状物として得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.07 (3H, s), 2.38 (6H, s), 5.19 (2H, s), 7.05 (2H, d, J=8Hz), 7.15 (1H, t, J=8Hz)

20 (2) 無水酢酸 (70 ml) および酢酸 (35 ml) の混合溶媒に硝酸第二銅 3 水和物 (34.2 g) を氷冷中で加え、攪拌しながら、酢酸 2,6-ジメチルベンシル (21.0 g) の無水酢酸 (21 ml) および酢酸 (10 ml) 溶液を30分間かけて滴下する。同温で30分間、次いで室温で30分間攪拌した後、反応混合物を氷中に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。

25 有機層を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで

乾燥後、溶媒を減圧留去して、酢酸 2,6-ジメチル-3-ニトロベンジル (26.9 g) を淡黄色油状物として得る。

5 NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 2.08 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.50 (3H, s), 5.22 (2H, s), 7.18 (1H, d, J=8Hz), 7.69 (1H, d, J=8Hz)

(3) 酢酸 2,6-ジメチル-3-ニトロベンジル (26.9 g) のメタノール (266ml) 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (133ml) を室温に加え、30分間攪拌する。反応混合物に水を加え、生成した沈殿物を濾取して、2,6-ジメチル-3-ニトロベンジルアルコール (18.0 g) を淡黄色結晶として得る。

mp : 99-102°C

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.44 (1H, t, J=5Hz), 2.50 (3H, s), 2.56 (3H, s), 4.82 (2H, d, J=5Hz), 7.17 (1H, d, J=8Hz), 7.66 (1H, d, J=8Hz)

(4) 塩化第三級ブチルジフェニルシリル (30.7 g) のジメチルホルムアミド (90ml) 溶液に 2,6-ジメチル-3-ニトロベンジルアルコール (18.4 g) を加え、氷冷下イミダゾール (8.99 g) を加える。同温で15分間、次いで室温で3時間攪拌後、水を加える。酢酸エチルで抽出し、有機層を水および食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。溶媒を留去して、1-(第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-2,6-ジメチル-3-ニトロベンゼン (46.67 g) を淡黄色油状物

25

として得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.03 (9H, s), 2.20 (3H, s), 2.38 (3H, s), 5.73 (2H, s), 7.06 (1H, d, J=8Hz), 7.33-7.49 (6H, m), 7.58-7.73 (5H, m)

- 5 (5) 1 - (第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル) - 2,6 - ジメチル - 3 - ニトロベンゼン (42 g) および塩化アンモニウム (4.2 g) のエタノール (378 ml) および水 (42 ml) 中懸濁液に、50℃で鉄 (7.0 g) を加え、6時間還流する (その間に鉄 (7.0 g) を2回追加する)。
- 10 不溶物を濾去後、濾液を濃縮し、残渣に水を加えて、酢酸エチルで抽出する。有機層を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して、3 - アミノ - 1 - (第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル) - 2,6 - ジメチルベンゼン (42.8 g) を淡黄色油状物として得る。
- 15

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.04 (9H, s), 2.09 (3H, s), 2.11 (3H, s), 3.48 (2H, br s), 4.70 (2H, s), 6.58 (1H, d, J=8Hz), 6.71 (1H, d, J=8Hz), 7.33-7.48 (6H, m), 7.66-7.73 (4H, m)

- 20 (6) 3 - アミノ - 1 - (第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル) - 2,6 - ジメチルベンゼン (42.4 g) のピリジン (17.2 g) およびジメチルホルムアミド (212 ml) 中懸濁液に氷冷下、15分かけて、塩化フタルイミドアセチル (25.6 g) を加え、同温で1時間攪拌する。反応混合物に水を加え、析出した沈殿物を濾取し、アセト
- 25

ニトリルで洗浄して、1-（第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル）-2,6-ジメチル-3-（フタルイミドアセチルアミノ）ベンゼン（59.1g）を無色結晶として得る。

5 mp : 207-210℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.02 (9H, s), 2.12 (3H, s), 2.19 (3H, s), 4.52 (2H, s), 4.70 (2H, s), 6.95 (1H, d, J=8Hz), 7.25-7.50 (7H, m), 7.63-7.80 (6H, m), 7.86-7.96 (2H, m)

10 (7) 1-（第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル）-2,6-ジメチル-3-（フタルイミドアセチルアミノ）ベンゼン（57.4g）および水素化ナトリウム

（4.78g）のジメチルホルムアミド（287ml）中懸濁液に、氷冷下ヨウ化メチル（15.5g）を滴下し、同温で15

15 分間、次いで室温で2時間攪拌する。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、析出した沈殿物を浮取して、水

および酢酸エチルで洗浄して、1-（第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル）-2,6-ジメチル-3- [N-メチル-N-（フタルイミドアセチル）アミノ] ベンゼン（28.18g）を無色結晶として得る。

20

mp : 180-182℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.04 (9H, s), 2.21 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.82 (1H, d, J=17Hz), 4.12 (1H, d, J=17Hz), 4.78 (2H, s), 7.09 (1H, d, J=8Hz), 7.15 (1H, d, J=8Hz), 7.34-7.49 (6H,

25

m), 7.65-7.73 (6H, m), 7.80-7.88 (2H, m)

(8) 実施例 3 と同様にして、1 - (第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル) - 2,6 - ジメチル - 3 - (N - グリシル - N - メチルアミノ) ベンゼンを得る。

5 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.03 (9H, s), 2.02 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.82 (1H, d, J=17Hz), 3.09 (1H, d, J=17Hz), 3.15 (3H, s), 4.72 (2H, s), 6.92 (1H, d, J=8Hz), 7.01 (1H, d, J=8Hz), 7.32-7.49 (6H, m), 7.62-7.70 (4H, m)

10 (9) 実施例 7 と同様にして、1 - (第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル) - 2,6 - ジメチル - 3 - (N - グリシル - N - メチルアミノ) ベンゼンと (E)

- 3 - (6 - アセチルアミノピリジン - 3 - イル) アクリル酸を反応させて、3 - [N - [(E) - 3 - (6 - アセチルアミノピリジン - 3 - イル) アクリロイルグリ  
15 シル] - N - メチルアミノ] - 1 - (第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル) - 2,6 - ジメチルベンゼンを得る。

mp : 200 - 202℃

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.05 (9H, s), 2.04 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.52 (1H, dd, J=17, 5Hz), 3.87 (1H, dd, J=17, 5Hz), 4.73 (2H, s), 6.45 (1H, d, J=15Hz), 6.69 (1H, br t, J=5Hz), 6.98 (1H, d, J=8Hz), 7.07 (1H, d, J=8Hz), 7.35-7.47 (6H, m), 7.64-7.71 (4H, m).

25

7.84 (1H, dd, J=8, 3Hz), 8.06 (1H, br s), 8.21  
(1H, br d, J=8Hz), 8.35 (1H, br s)

(10) 製造例16-(3)と同様にして、3-[N-[(E)-  
-3-(6-アセチルアミノピリジン-3-イル)アクリ  
5 ロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-1-ヒドロ  
キシメチル-2,6-ジメチルベンゼンを得る。

mp : 215-216°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.64 (1H, t, J=5Hz), 2.21 (3H, s),  
2.30 (3H, s), 2.48 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.62  
10 (1H, dd, J=17, 5Hz), 3.82 (1H, dd, J=17, 5Hz),  
4.78 (2H, d, J=5Hz), 6.45 (1H, d, J=15Hz), 6.75  
(1H, br t, J=5Hz), 7.01 (1H, d, J=8Hz), 7.12  
(1H, d, J=8Hz), 7.50 (1H, d, J=15Hz), 7.84 (1H,  
dd, J=8, 2Hz), 8.13 (1H, br s), 8.21 (1H, br d,  
15 J=8Hz), 8.35 (1H, d, J=2Hz)

(11) 製造例16-(4)と同様にして、臭化3-[N-  
[(E)-3-(6-アセチルアミノピリジン-3-イル  
ル)アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-  
2,6-ジメチルベンジルを得る。

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.22 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.46  
(3H, s), 3.25 (3H, s), 3.60 (1H, dd, J=17, 5Hz),  
3.82 (1H, dd, J=17, 4Hz), 4.55 (2H, s), 6.46  
(1H, d, J=15Hz), 6.71 (1H, br s), 7.03 (1H, d,  
J=8Hz), 7.13 (1H, d, J=8Hz), 7.51 (1H, d,  
25 J=15Hz), 7.84 (1H, dd, J=8, 2Hz), 8.13 (1H, br

s), 8.22 (1H, br d, J=8Hz), 8.36 (1H, d, J=2Hz)

### 製造例 18

3 - [N - [(E) - 3 - (6 - アセチルアミノピリ  
ジン - 3 - イル) アクリロイルグリシル] - N - メチル  
5 アミノ] - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 6 - ジメチルベン  
ゼン (69mg) およびトリエチルアミン (20.4mg) の  
塩化メチレン (4.2ml) 溶液に氷冷下塩化メシル (21.2  
mg) を加え、同温で10分間、次いで室温で75分間攪拌す  
る。反応混合物を水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶  
10 液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。溶媒  
を留去して、塩化 3 - [N - [(E) - 3 - (6 - アセ  
チルアミノピリジン - 3 - イル) アクリロイルグリシ  
ル] - N - メチルアミノ] - 2, 6 - ジメチルベンシル  
および 3 - [N - [(E) - 3 - (6 - アセチルアミノ  
15 ピリジン - 3 - イル) アクリロイルグリシル] - N - メ  
チルアミノ] - 2, 6 - ジメチル - 1 - (メチルスルホ  
ニルオキシメチル) ベンゼンの混合物を得る。

### 製造例 19

3 - [N - [(E) - 3 - (6 - アセチルアミノピリ  
20 ジン - 3 - イル) アクリロイルグリシル] - N - メチル  
アミノ] - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 6 - ジメチルベン  
ゼン (200mg) のジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液  
に、0℃で、トリエチルアミン (136.1μl) および塩化  
メシル (52.9μl) を加え、同温で1時間次いで室温で  
25 1時間攪拌する。反応混合物に、クロロホルムおよび飽



和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、分取した有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させる。溶媒を留去して、  
5 塩化3-[N-[ (E) -3-(6-アセチルアミノピリジン-3-イル) アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2,6-ジメチルベンジル (191.0mg) を淡黄色固体として得る。

mp : 217.5-220.5℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.11 (3H, s), 2.28 (3H, s),  
10 2.43 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.41 (1H, dd, J=16.5, 5.5Hz), 3.60 (1H, dd, J=16.5, 5.5Hz),  
4.84 (2H, s), 6.76 (1H, d, J=15.0Hz), 7.21 (1H, d, J=8.5Hz), 7.27 (1H, d, J=8.5Hz), 7.37 (1H, d, J=15.0Hz), 7.98 (1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 8.11  
15 (1H, d, J=8.5Hz), 8.17 (1H, t, J=5.5Hz), 8.47 (1H, d, J=1.5Hz)

#### 製造例 20

(1) 実施例 7 と同様にして、1-(第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-2,6-ジメチル-3-(N-グリシル-N-メチルアミノ)ベンゼンと4-(メチルカルバモイル)桂皮酸を反応させて、1-(第三級ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-2,6-ジメチル-3-[N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]-N-メチルアミノ]ベンゼンを  
20 得る。  
25

mp : 204 - 208°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.05 (9H, s), 2.05 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.02 (3H, d, J=5Hz), 3.20 (3H, s), 3.52 (1H, dd, J=17, 5Hz), 3.87 (1H, dd, J=17, 5Hz), 4.73 (2H, s), 6.16 (1H, br d, J=5Hz), 6.51 (1H, d, J=15Hz), 6.69 (1H, br t, J=5Hz), 6.98 (1H, d, J=8Hz), 7.06 (1H, d, J=8Hz), 7.35-7.48 (6H, m), 7.51-7.60 (3H, m), 7.65-7.80 (6H, m)

(2) 製造例16-(3)と同様にして、1-ヒドロキシメチル-2,6-ジメチル-3-[N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]-N-メチルアミノ]ベンゼンを得る。

mp : 261 - 263°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.27 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.79 (3H, d, J=5Hz), 3.08 (3H, s), 3.43 (1H, dd, J=17, 5Hz), 3.65 (1H, dd, J=17, 5Hz), 4.53 (2H, d, J=5Hz), 4.88 (1H, t, J=5Hz), 6.89 (1H, d, J=15Hz), 7.15 (2H, s), 7.41 (1H, d, J=15Hz), 7.64 (2H, d, J=8Hz), 7.85 (2H, d, J=8Hz), 8.21 (1H, br t, J=5Hz), 8.48 (1H, br d, J=8Hz)

(3) 製造例19と同様にして、塩化2,6-ジメチル-3-[N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]-N-メチルアミノ]ベンジルを得る。

mp : 232°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.29 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.03

(3H, d, J=5Hz), 3.24 (3H, s), 3.59 (1H, d, J=17 and 5Hz), 3.82 (1H, dd, J=17 and 4Hz), 4.67 (2H, s), 6.20 (1H, m), 6.50 (1H, d, J=15Hz), 6.70 (1H, d, J=5Hz), 7.04 (1H, d, J=9Hz), 7.14 (1H, d, J=9Hz), 7.50-7.60 (3H, m), 7.75 (2H, d, J=9Hz)

### 実施例 9

1-エトキシカルボニルメチル-2-エチル-4-ヒドロキシ-1H-ベンズイミダゾール (140mg) および  
 10 臭化2,6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジル (289mg) のジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液に氷冷下炭酸カリウム (117mg) を加え、同温で30分間、次いで室温で2時間攪拌する。反応混合物に飽和  
 15 炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィ (5%メタノール-酢酸エチル) で精製し、ジイソプロピルエーテルで粉末化して、4-[2,6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-1-エトキシカルボ  
 20 ニルメチル-2-エチル-1H-ベンズイミダゾール (317mg) を淡黄色固体として得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.26 (3H, t, J=7.5Hz), 1.34 (3H, t, J=7.5Hz), 2.86 (2H, q, J=7.5Hz), 3.00 (3H, d,

124

5 J=5Hz), 3.25 (3H, s), 3.66 (1H, dd, J=17 and 4Hz), 3.92 (1H, dd, J=17 and 5Hz), 4.22 (2H, q, J=7.5Hz), 4.80 (2H, s), 5.57 (1H, d, J=9Hz), 5.61 (1H, d, J=9Hz), 6.26 (1H, br. q, J=5Hz), 6.53 (1H, d, J=15Hz), 6.70 (1H, dd, J=5 and 4Hz), 6.85 (1H, d, J=8Hz), 6.89 (1H, d, J=8Hz), 7.19 (1H, t, J=8Hz), 7.29 (1H, d, J=8Hz), 7.46 (1H, d, J=8Hz), 7.52 (2H, d, J=9Hz), 7.57 (1H, d, J=15Hz), 7.74 (2H, d, J=9Hz)

## 10 実施例 10

4 - [ 2,6 - ジクロロ - 3 - [ N - メチル - N - [ 4 - (メチルカルバモイル) シンナモイルグリシル] アミノ] ベンジルオキシ] - 1 - エトキシカルボニルメチル - 2 - エチル - 1 H - ベンズイミダゾール (270mg)

15 のエタノール (3 ml) 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.44ml) を加え、氷冷下で 2 時間攪拌後、1 N 塩酸で微酸性に調整し溶媒を留去する。残渣を 99% アセトニトリルで粉末化して、1 - カルボキシメチル - 4 - [ 2,6 - ジクロロ - 3 - [ N - メチル - N - [ 4 - (メチルカルバモイル) シンナモイルグリシル] アミノ] ベンジルオキシ] - 2 - エチル - 1 H - ベンズイミダゾール (280mg) を淡黄色固体として得る。

20

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.26 (3H, t, J=7.5Hz), 2.78 (3H, d, J=5Hz), 3.15 (3H, s), 3.34 (2H, overlapped with H<sub>2</sub>O), 3.54 (1H, dd, J=17 and

25

125

5 Hz), 3.83 (1H, dd, J=17 and 4Hz), 5.16 (2H, br. s), 5.55 (2H, s), 6.87 (1H, d, J=15Hz), 7.24 (2H, br. s), 7.43 (1H, d, J=15Hz), 7.64 (2H, d, J=9Hz), 7.80 (1H, s), 7.88 (2H, d, J=9Hz), 8.36 (1H, t, J=5Hz), 8.52 (1H, q, J=5Hz)

## 実施例 11

1-カルボキシメチル-4-[2,6-ジクロロ-3-  
- [N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シン  
ナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-  
10 エチル-1H-ベンズイミダゾール (60mg)、ジメチル  
アミン塩酸塩 (11.2mg)、1-エチル-3-(3-ジメ  
チルアミノプロピル)-カルボジイミド (17.1mg) および  
1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (18.6mg) のジメチ  
ルホルムアミド (1 ml) 溶液を室温で 1 日攪拌する。反  
15 応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出する。有機層  
を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネ  
シウムで乾燥後、濃縮する。残渣を分取用薄層クロマト  
グラフィ (10% メタノール-クロロホルム) で精製し  
て、4-[2,6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-  
20 [4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]  
アミノ]ベンジルオキシ]-2-エチル-1-ジメチ  
ルカルバモイルメチル-1H-ベンズイミダゾール (46  
mg) をアモルファスとして得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.34 (3H, t, J=7.5Hz), 2.78 (2H, q, J=7.5Hz), 2.98 (3H, d, J=5Hz), 3.01 (3H, s),

126

3.15 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.67 (1H, dd, J=15 and 4Hz), 3.92 (1H, d, J=15 and 5Hz), 4.85 (2H, s), 5.59 (2H, s), 6.47 (1H, m), 6.53 (1H, d, J=15Hz), 6.82 (2H, d, J=8Hz), 6.85 (1H, m),  
 5 7.16 (1H, t, J=8Hz), 7.28 (1H, d, J=9Hz), 7.43 (1H, d, J=9Hz), 7.49 (2H, d, J=9Hz), 7.54 (1H, d, J=15Hz), 7.70 (2H, d, J=9Hz)

## その塩酸塩

NMR (CDCl<sub>3</sub>, -CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$ ) : 1.34-1.54 (3H, m), 2.97 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.07-3.30 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.80 (1H, d, J=15Hz),  
 10 3.88 (1H, d, J=15Hz), 5.44-5.69 (2H, m), 5.50 (1H, d, J=9Hz), 5.60 (1H, d, J=9Hz), 6.64 (1H, d, J=15Hz), 7.13 (1H, d, J=9Hz), 7.27 (1H, d, J=9Hz),  
 15 7.44-7.58 (5H, m), 7.60 (1H, d, J=9Hz), 7.80 (2H, d, J=9Hz)

## 実施例12

実施例11と同様にして、1-カルボキシメチル-4-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-エチル-1H-ベンズイミ  
 20 ダゾールおよびアリルアミンから1-アリルカルバモイルメチル-4-[2, 6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-エチル-1H-  
 25 シル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-エチル-1H-

127

ベンズイミダゾールを得る。

5 NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.33 (3H, t, J=7.5Hz), 2.84 (2H, q, J=7.5Hz), 3.00 (3H, d, J=5Hz), 3.28 (3H, s), 3.67 (1H, dd, J=15 and 4Hz), 3.80 (2H, br. t, J=5Hz), 3.91 (1H, dd, J=15 and 5Hz), 4.78 (2H, s), 5.00 (1H, br. d, J=17Hz), 5.05 (1H, br. d, J=10Hz), 5.58-5.76 (2H, m), 5.60 (2H, s), 6.15 (1H, m), 6.53 (1H, d, J=15Hz), 6.67 (1H, m), 6.92 (1H, d, J=9Hz), 6.95 (1H, d, J=9Hz), 7.24 (1H, t, J=9Hz), 7.31 (1H, d, J=9Hz), 7.50 (1H, d, J=9Hz), 7.54 (2H, d, J=9Hz), 7.57 (1H, d, J=17Hz), 7.74 (2H, d, J=9Hz)

### 実施例 13

15 実施例 9 と同様にして、4-ヒドロキシ-2-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾールおよび臭化2,6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジルから、2-メトキシ-1-メチル-4-[2,6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]ベンジロキシ]-1H-ベンズイミダゾールを得る。

mp : 244-249℃

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 3.02 (3H, d, J=4.5Hz), 3.27 (3H, s), 3.53 (3H, s), 3.67 (1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 3.93 (1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 4.17 (3H, s),

5.64 (2H, s), 6.29 (1H, q, J=4.5Hz), 6.53 (1H, d, J=16.0Hz), 6.70 (1H, t, J=4.5Hz), 6.82-6.90 (2H, m), 7.11 (1H, t, J=8.5Hz), 7.30 (1H, d, J=8.5Hz), 7.46 (1H, d, J=8.5Hz), 7.53 (2H, d, J=7.5Hz), 7.58 (1H, d, J=16.0Hz), 7.76 (2H, d, J=7.5Hz)

#### 実施例 14

実施例 1 と同様にして、4-ヒドロキシ-2-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾールならびに 3-[N-[ (E) - 3 - (6-アセチルアミノピリジン-3-イル) アクリロイルグリシル] - N-メチルアミノ] - 2, 6-ジメチル-1-(メチルスルホニルオキシメチル) ベンゼンおよび塩化 3-[N-[ (E) - 3 - (6-アセチルアミノピリジン-3-イル) アクリロイルグリシル] - N-メチルアミノ] - 2, 6-ジメチルベンシルの混合物から、4-[3-[N-[ (E) - 3 - (6-アセチルアミノピリジン-3-イル) アクリロイルグリシル] - N-メチルアミノ] - 2, 6-ジメチルベンシルオキシ] - 2-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾールを得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.21 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.50 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.54 (3H, s), 3.62 (1H, dd, J=17.5Hz), 3.88 (1H, dd, J=17.5Hz), 4.19 (3H, s), 5.40 (2H, s), 6.47 (1H, d, J=15Hz), 6.72 (1H, br t, J=5Hz), 6.81-6.89 (2H, m), 7.03



-7.18 (3H, m), 7.51 (1H, d, J=15Hz), 7.84 (1H, dd, J=8, 2Hz), 8.11 (1H, br s), 7.21 (1H, br d, J=8Hz), 8.36 (1H, br s)

# 実施例 15

5 実施例 9 と同様にして、以下の化合物を得る。

- (1) 2-メトキシ-1-メチル-4-[3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]-2,6-ジメチルベンジルオキシ]-1H-ベンズイミダゾール
- 10 (2) 4-[3-[N-[(E)-3-(6-アセチルアミノピリジン-3-イル)アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2,6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール
- 15 (3) 4-[3-[N-[(E)-3-(6-アセチルアミノピリジン-3-イル)アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2,6-ジクロロベンジルオキシ]-1,2-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール
- 20 (4) 4-[3-[N-メチル-N-[4-(メチルカルバモイル)シンナモイルグリシル]アミノ]-2,6-ジメチルベンジルオキシ]-1,2-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール

- (5) 4 - [ 3 - [ N - [ ( E ) - 3 - ( 6 - アセチルア  
ミノピリジン - 3 - イル ) アクリロイルグリシル ] - N  
- メチルアミノ ] - 2 , 6 - ジメチルベンジルオキシ ]  
- 1 , 2 - ジメチル - 1 H - ベンズイミダゾール
- 5 (6) 4 - [ 2 , 6 - ジメチル - 3 - [ N - [ 4 - ( メチ  
ルカルバモイル ) シンナモイルグリシル ] - N - メチル  
アミノ ] ベンジルオキシ ] - 2 - エトキシ - 1 - メチル  
- 1 H - ベンズイミダゾール

mp : 226 - 231°C

- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.43 (3H, t, J=7.0Hz), 2.32 (3H,  
s), 2.50 (3H, s), 3.00 (3H, d, J=4.5Hz), 3.24  
(3H, s), 3.53 (3H, s), 3.61 (1H, dd, J=17.5,  
4.5Hz), 3.87 (1H, dd, J=17.5, 4.5Hz), 4.59  
(2H, q, J=7.0Hz), 5.41 (2H, s), 6.23 (1H, q,  
J=4.5Hz), 6.52 (1H, d, J=15.0Hz), 6.72 (1H, t,  
J=4.5Hz), 6.80-6.89 (2H, m), 7.02-7.17 (3H,  
m), 7.52 (2H, d, J=8.5Hz), 7.56 (1H, d,  
J=15.0Hz), 7.74 (2H, d, J=8.5Hz)
- 15

- (7) 4 - [ 3 - [ N - [ ( E ) - 3 - ( 6 - アセトアミ  
ドピリジン - 3 - イル ) アクリロイルグリシル ] - N -  
20 - メチルアミノ ] - 2 , 6 - ジメチルベンジルオキシ ] -  
2 - エトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール

mp : 142.5 - 148.5°C

- NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.47 (3H, t, J=7.5Hz), 2.22 (3H,  
25 s), 2.33 (3H, s), 2.50 (3H, s), 3.25 (3H, s),

131

3.56 (3H, s), 3.64 (1H, dd, J=17.5, 4.5Hz),  
 3.88 (1H, dd, J=17.5, 4.5Hz), 4.60 (2H, q,  
 J=7.5Hz), 5.42 (2H, s), 6.46 (1H, d, J=15.0Hz),  
 6.73 (1H, t, J=4.5Hz), 6.81-6.90 (2H, m), 7.01-  
 5 7.19 (3H, m), 7.51 (1H, d, J=15.0Hz), 7.84 (1H,  
 dd, J=8.5, 1.5Hz), 8.12 (1H, d, J=1.5Hz), 8.20  
 (1H, d, J=8.5Hz), 8.36 (1H, d, J=1.5Hz)

(8) 4 - [ 2.6 - ジメチル - 3 - [ N - [ 4 - (メチ  
 ルカルバモイル) シンナモイルグリシル] - N - メチル  
 10 アミノ] ベンジルオキシ] - 2 - メトキシメチル - 1 -  
 メチル - 1 H - ベンズイミダゾール

mp : 232 - 235°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.28 (3H, s), 2.40 (3H, s),  
 2.79 (3H, d, J=4.5Hz), 3.10 (3H, s), 3.28 (3H,  
 15 s), 3.49 (1H, dd, J=16.5, 5.0Hz), 3.67 (1H, dd,  
 J=16.5, 5.0Hz), 3.78 (3H, s), 4.63 (2H, s),  
 5.34 (2H, s), 6.87 (1H, d, J=15.5Hz), 6.92 (1H,  
 d, J=7.5Hz), 7.13-7.33 (4H, m), 7.42 (1H, d,  
 J=15.5Hz), 7.62 (2H, d, J=8.5Hz), 7.84 (2H, d,  
 20 J=8.5Hz), 8.26 (1H, t, J=5.0Hz), 8.48 (1H, q,  
 J=4.5Hz)

その塩酸塩

mp : 225 - 233°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.29 (3H, s), 2.43 (3H, s),  
 25 2.79 (3H, d, J=4.5Hz), 3.12 (3H, s), 3.38 (3H,

132

5 s), 3.50 (1H, dd, J=16.5, 6.0Hz), 3.70 (1H, dd, J=16.5, 6.0Hz), 3.98 (3H, s), 4.89 (2H, s), 5.37 (1H, d, J=10.0Hz), 5.44 (1H, d, J=10.0Hz), 6.91 (1H, d, J=16.0Hz), 7.27-7.46 (4H, m), 7.50-7.68 (2H, m), 7.63 (2H, d, J=8.5Hz), 7.87 (2H, d, J=8.5Hz), 8.30 (1H, t, J=6.0Hz), 8.53 (1H, q, J=4.5Hz)

10 (9) 2 - アセチル - 4 - [ 2,6 - ジメチル - 3 - [ N - [ 4 - (メチルカルバモイル) シンナモイルグリシル ] - N - メチルアミノ ] ベンジルオキシ ] - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール

mp : 234 - 236°C

15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.32 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.79 (3H, d, J=4.5Hz), 3.12 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J=16.5, 5.5Hz), 3.67 (1H, dd, J=16.5, 5.5Hz), 4.04 (3H, s), 5.38 (2H, s), 6.88 (1H, d, J=16.0Hz), 7.08 (1H, d, J=7.5Hz), 7.25-7.47 (5H, m), 7.63 (2H, d, J=8.5Hz), 7.85 (2H, d, J=8.5Hz), 8.25 (1H, t, J=5.5Hz), 8.47 (1H, q, J=4.5Hz)

20

その塩酸塩

mp : 141 - 152°C

25 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.31 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.78 (3H, d, J=4.5Hz), 3.11 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J=16.5, 5.5Hz), 3.67 (1H, dd,

133

$J=16.5$ .  $5.5\text{Hz}$ ).  $4.04$  ( $3\text{H}$ , s).  $5.38$  ( $2\text{H}$ , s).  
 $6.88$  ( $1\text{H}$ , d,  $J=16.0\text{Hz}$ ).  $7.08$  ( $1\text{H}$ , d,  $J=7.5\text{Hz}$ ).  
 $7.12-7.47$  ( $5\text{H}$ , m).  $7.63$  ( $2\text{H}$ , d,  $J=8.5\text{Hz}$ ).  $7.86$   
 ( $2\text{H}$ , d,  $J=8.5\text{Hz}$ ).  $8.27$  ( $1\text{H}$ , t,  $J=5.5\text{Hz}$ ).  $8.50$

5 ( $1\text{H}$ , q,  $J=4.5\text{Hz}$ )

(10) 4 - [ 2, 6 - ジメチル - 3 - [ N - [ 4 - (メチ  
 ルカルバモイル) シンナモイルグリシル] - N - メチル  
 アミノ] ベンジルオキシ] - 2 - エトキシカルボニルメ  
 チル - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール

10 mp :  $128-146^{\circ}\text{C}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) :  $1.19$  ( $3\text{H}$ , t,  $J=7.5\text{Hz}$ ).  $2.29$

( $3\text{H}$ , s).  $2.40$  ( $3\text{H}$ , s).  $2.79$  ( $3\text{H}$ , d,  $J=4.5\text{Hz}$ ).

$3.12$  ( $3\text{H}$ , s).  $3.49$  ( $1\text{H}$ , dd,  $J=16.5$ .  $5.5\text{Hz}$ ).

$3.67$  ( $1\text{H}$ , dd,  $J=16.5$ .  $5.5\text{Hz}$ ).  $3.72$  ( $3\text{H}$ , s).

15  $4.09$  ( $2\text{H}$ , s).  $4.11$  ( $2\text{H}$ , q,  $J=7.5\text{Hz}$ ).  $5.33$  ( $2\text{H}$ ,

s).  $6.89$  ( $1\text{H}$ , d,  $J=16.0\text{Hz}$ ).  $6.92$  ( $1\text{H}$ , d,

$J=8.5\text{Hz}$ ).  $7.13-7.33$  ( $4\text{H}$ , m).  $7.42$  ( $1\text{H}$ , d,

$J=16.0\text{Hz}$ ).  $7.63$  ( $2\text{H}$ , d,  $J=7.5\text{Hz}$ ).  $7.84$  ( $2\text{H}$ , d,

$J=7.5\text{Hz}$ ).  $8.25$  ( $1\text{H}$ , t,  $J=5.5\text{Hz}$ ).  $8.48$  ( $1\text{H}$ , q,

20  $J=4.5\text{Hz}$ )

(11) 4 - [ 2, 6 - ジメチル - 3 - [ N - [ 4 - (メチ  
 ルカルバモイル) シンナモイルグリシル] - N - メチル  
 アミノ] ベンジルオキシ] - 1 - メチル - 2 - ジメチル  
 アミノ - 1 H - ベンズイミダゾール

25 NMR (CDCl $_3$ ,  $\delta$ ) :  $2.34$  ( $3\text{H}$ , s).  $2.50$  ( $3\text{H}$ , s).  $2.95$

134

(6H, s), 3.01 (3H, d, J=5Hz), 3.23 (3H, s), 3.58  
 -3.68 (4H, m), 3.88 (1H, dd, J=17, 5Hz), 5.42  
 (2H, s), 6.20 (1H, br d, J=5Hz), 6.52 (1H, t,  
 J=15Hz), 6.72 (1H, br t, J=5Hz), 6.80-6.90  
 5 (2H, m), 7.01-7.17 (3H, m), 7.50-7.60 (2H, m),  
 7.75 (2H, d, J=8Hz)

(12) 4 - [ 2.6 - ジメチル - 3 - [ N - [ 4 - (メチ  
 ルカルバモイル) シンナモイルグリシル] - N - メチル  
 アミノ] ベンジルオキシ] - 1 - メチル - 2 - メチルア  
 10 ミノ - 1 H - ベンズイミダゾール

NMR (CDCl<sub>3</sub>, -CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$ ) : 2.29 (3H, s), 2.40 (3H, br  
 s), 2.98 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.22 (3H, s).

3.53 (3H, br s), 3.66 (1H, d, J=17Hz), 3.87  
 (1H, d, J=17Hz), 5.27 (2H, br s), 6.57 (1H, d,  
 15 J=15Hz), 6.80-6.89 (2H, m), 7.06-7.16 (3H, m),  
 7.50-7.61 (3H, m), 7.75 (2H, d, J=8Hz)

(13) 4 - [ 3 - [ N - [ (E) - 3 - (6 - アセトアミ  
 ドピリジン - 3 - イル) アクリロイルグリシル] - N -  
 メチルアミノ] - 2.6 - ジクロロベンジルオキシ] -  
 20 2 - イソプロピル - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダ  
 ザール

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.41 (d, J=7.5Hz, 6H), 2.21 (s,  
 3H), 3.13-3.30 (m, 4H), 3.60-3.75 (m, 4H),

3.93 (dd, J=4, 18Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 6.45  
 25 (d, J=16Hz, 1H), 6.70 (t-like, 1H), 6.85 (d,

135

$J=8\text{Hz}, 1\text{H}$ ). 6.97 (d,  $J=8\text{Hz}, 1\text{H}$ ). 7.19 (t,  $J=8\text{Hz}, 1\text{H}$ ). 7.30 (d,  $J=8\text{Hz}, 1\text{H}$ ). 7.41-7.56 (m, 2H). 7.31 (dd,  $J=2, 8\text{Hz}, 1\text{H}$ ). 8.03 (s, 1H). 8.19 (br d, 8H). 8.35 (d,  $J=2\text{Hz}, 1\text{H}$ )

5 (14) 4 - [ 3 - [ N - [ ( E ) - 3 - ( 6 - アセトアミ  
ドピリジン - 3 - イル ) アクリロイルグリシル ] - N -  
メチルアミノ ] - 2, 6 - シクロロベンジルオキシ ] -  
2 - エチル - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.36 (t,  $J=7.5\text{Hz}, 3\text{H}$ ). 2.22 (s, 3H). 2.92 (q,  $J=7.5\text{Hz}, 2\text{H}$ ). 3.28 (s, 3H). 3.61-3.75 (m, 4H). 3.93 (dd,  $J=4, 18\text{Hz}, 1\text{H}$ ). 5.59 (s, 2H). 6.46 (d,  $J=16\text{Hz}, 1\text{H}$ ). 6.65-6.72 (m,

15 1H). 6.85 (d,  $J=8\text{Hz}, 1\text{H}$ ). 6.99 (d,  $J=8\text{Hz}, 1\text{H}$ ). 7.22 (t,  $J=8\text{Hz}, 1\text{H}$ ). 7.30 (d,  $J=8\text{Hz}, 1\text{H}$ ). 7.44-7.57 (m, 2H). 7.83 (dd,  $J=2, 8\text{Hz}, 1\text{H}$ ). 8.05 (s, 1H). 8.20 (br d,  $J=8\text{Hz}, 1\text{H}$ ). 8.35 (s, 1H)

20 (15) 4 - [ 3 - [ N - [ ( E ) - 3 - ( 6 - アセトアミ  
ドピリジン - 3 - イル ) アクリロイルグリシル ] - N -  
メチルアミノ ] - 2, 6 - シクロロベンジルオキシ ] -  
2 - ペンタフルオロエチル - 1 H - ベンズイミダゾール

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 2.22 (s, 3H). 3.26 (s, 3H). 3.67 (dd,  $J=4, 18\text{Hz}, 1\text{H}$ ). 3.87-4.00 (m, 4H). 5.73 (s, 2H). 6.45 (d,  $J=16\text{Hz}, 1\text{H}$ ). 6.64 (t-like, 1H). 6.95 (d,  $J=8\text{Hz}, 1\text{H}$ ). 7.10 (d,  $J=8\text{Hz}, 1\text{H}$ ). 7.32 (d,  $J=8\text{Hz}, 1\text{H}$ ). 7.40 (t,  $J=8\text{Hz}, 1\text{H}$ ). 7.45-

25

136

7.57 (m, 2H), 7.83 (dd, J=2.8 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.20 (br d, J=8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H)

(16) 9 - [ 3 - [ N - [ ( E ) - 3 - ( 6 - アセトアミ  
ドピリジン - 3 - イル ) アクリロイルグリシル ] - N -  
5 メチルアミノ ] - 2,6 - ジクロロベンジルオキシ ] -  
3,4 - ジヒドロ - 2 H - [ 1,3 ] オキサジノ [ 3,2  
- a ] ベンズイミダゾール

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.21 (3H, s), 2.28-2.38 (2H, m),  
3.25 (3H, s), 3.65 (1H, dd, J=17.4 Hz), 3.95  
10 (1H, dd, J=17.5 Hz), 4.10 (2H, br t, J=6 Hz),  
4.50 (2H, br t, J=6 Hz), 5.61 (2H, s), 6.46 (1H,  
d, J=15 Hz), 6.69 (1H, br s), 7.10 (1H, t,

J=7.5 Hz), 7.29 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.47 (1H, d,  
J=7.5 Hz), 7.51 (1H, d, J=15 Hz), 7.82 (1H, br d,  
15 J=7.5 Hz), 8.05 (1H, br s), 8.20 (1H, br d,  
J=7.5 Hz), 7.34 (1H, br s)

(17) 7 - [ 3 - [ N - [ ( E ) - 3 - ( 6 - アセトアミ  
ドピリジン - 3 - イル ) アクリロイルグリシル ] - N -  
メチルアミノ ] - 2,6 - ジクロロベンジルオキシ ] -  
20 2 - メチルベンゾオキサゾール

mp : 225 - 227 °C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.22 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.29  
(3H, s), 3.67 (1H, dd, J=17.4 Hz), 3.97 (1H, dd,  
J=17.5 Hz), 5.52 (1H, d, J=10 Hz), 5.59 (1H, d,  
25 J=10 Hz), 6.46 (1H, d, J=15 Hz), 6.68 (1H, br s),



137

7.00 (1H, d, J=7.5Hz), 7.21-7.39 (3H, m), 7.51  
 (1H, br s), 7.56 (1H, d, J=5Hz), 7.85 (1H, dd,  
 J=7.5, 2Hz), 8.06 (1H, br s), 8.22 (1H, br d,  
 J=7.5Hz), 7.36 (1H, d, J=2Hz)

5 (18) 7 - [ 3 - [ N - [ ( E ) - 3 - ( 6 - アセトアミ  
 ドピリジン - 3 - イル ) アクリロイルグリシル ] - N -  
 メチルアミノ ] - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ ] -  
 3 - メチル - 2 ( 3 H ) - ベンゾオキサゾロン

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.22 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.40  
 (3H, s), 3.63 (1H, dd, J=17, 4Hz), 3.95 (1H,  
 dd, J=17, 5Hz), 5.50 (1H, d, J=10Hz), 5.56 (1H,  
 d, J=10Hz), 6.46 (1H, d, J=15Hz), 6.60-6.70

(2H, m), 6.88 (1H, d, J=7.5Hz), 7.16 (1H, t,  
 J=7.5Hz), 7.34 (1H, d, J=7.5Hz), 7.48-7.56  
 (2H, m), 7.85 (1H, br d, J=7.5Hz), 8.04 (1H, br  
 15 s), 8.21 (1H, br d, J=7.5Hz), 8.37 (1H, br s)

(19) 7 - [ 3 - [ N - [ ( E ) - 3 - ( 6 - アセトアミ  
 ドピリジン - 3 - イル ) アクリロイルグリシル ] - N -  
 メチルアミノ ] - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ ] -  
 20 3 - エトキシカルボニルメチル - 2 ( 3 H ) - ベンゾオ  
 キサゾロン

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.29 (3H, t, J=7.5Hz), 2.21 (3H,  
 s), 3.28 (3H, s), 3.63 (1H, dd, J=17, 4Hz),  
 3.94 (1H, dd, J=17, 5Hz), 4.54 (2H, s), 5.51  
 (1H, d, J=10Hz), 5.58 (1H, d, J=10Hz), 6.45 (1H,

138

d, J=15Hz), 6.59 (1H, d, J=7.5Hz), 6.67 (1H, br s), 6.90 (1H, d, J=7.5Hz), 7.15 (1H, t, J=7.5Hz), 7.34 (1H, d, J=7.5Hz), 7.49-7.57 (2H, m), 7.84 (1H, br d, J=7.5Hz), 8.07 (1H, br s), 8.21 (1H, br d, J=7.5Hz), 8.36 (1H, br s)

5

(20) 7 - [ 2, 6 - ジクロロ - 3 - [ N - [ 4 - (メチルカルバモイル) シンナモイルグリシル ] - N - メチルアミノ ] ベンジルオキシ ] - 2, 3 - ジメチルベンゾフラン

10

( 7 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジメチルベンゾフランおよび臭化 2, 6 - ジクロロ - 3 - [ N - [ 4 - (メチルカルバモイル) シンナモイルグリシル ] - N - メチルアミノ ] ベンジルから )

mp : 237.2℃

15

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.10 (3H, s), 2.32 (3H, s),

2.77 (3H, d, J=5Hz), 3.13 (3H, s), 3.49 (1H,

dd, J=17 and 5Hz), 3.76 (1H, dd, J=17 and 4Hz),

5.43 (2H, s), 6.85 (1H, d, J=15Hz), 7.01 (1H,

d, J=8Hz), 7.05-7.18 (2H, m), 7.40 (1H, d,

20

J=15Hz), 7.63 (2H, d, J=9Hz), 7.73 (1H, d,

J=9Hz), 7.77 (1H, d, J=9Hz), 7.85 (2H, d,

J=9Hz), 8.32 (1H, br. t, J=5Hz), 8.49 (1H, br. q,

J=5Hz)

#### 製造例 21

25

製造例 15 - (2) と同様にして、3 - ベンジルオキシ -

2-アミノ-N-メチルアニリンおよびテトラエチル  
オルトカーボナートから4-ベンジルオキシ-2-エト  
キシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾールを得る。

mp : 99-100℃

5 NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.47 (3H, t, J=7.5Hz), 3.51 (3H, s), 4.66 (2H, q, J=7.5Hz), 5.40 (2H, s), 6.61 (1H, d, J=8.5Hz), 6.75 (1H, d, J=8.5Hz), 6.97 (1H, t, J=8.5Hz), 7.22-7.38 (3H, m), 7.49 (2H, d, J=7.5Hz)

10 製造例 22

(1) 3-ベンジルオキシ-2-ニトロ-N-メチルアニ  
リン (400mg) および N,N-ジメチルアニリン (1 ml)

の混合物に窒素気流中メトキシ酢酸クロリド (310  $\mu$ l)  
を加え、90℃で2.5時間攪拌する。冷却後反応混合物に

15 酢酸エチルを加え、水および食塩水で洗浄する。硫酸マ  
グネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカ  
ゲルカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル : n-ヘキサ  
ン = 2 : 1, v/v) で精製して、3-ベンジルオキシ-  
2-ニトロ-N-メトキシアセチル-N-メチルアニ  
リン (474.2mg) を得る。

20

mp : 111-112.5℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 3.20 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.79  
(1H, d, J=15.0Hz), 3.87 (1H, d, J=15.0Hz), 5.22  
(2H, s), 6.89 (1H, d, J=8.5Hz), 7.13 (1H, d,  
25 J=8.5Hz), 7.29-7.42 (5H, m), 7.45 (1H, t,

$J=8.5\text{Hz}$ )

(2) 製造例 9 と同様にして、4-ベンジルオキシ-2-メトキシメチル-1-メチル-1H-ベンズイミダゾールを得る。

5 mp : 120-122°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 3.38 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.78 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.67 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 6.93 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.14 (1H, t,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.23-7.39 (3H, m), 7.51 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ )

10 製造例 23

(1) 3-ベンジルオキシ-2-アミノ-N-メチルアニリン (400mg)、乳酸 (473.8mg) および 4 N 塩酸 (1.6

ml) の混合物を 1.5 時間還流した後、室温まで冷却し、28% アンモニア水で pH 8 に調整する。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル:n-ヘキサン = 2 : 1, v/v) で精製して、4-ベンジルオキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール (96.2mg) を得る。

20

mp : 148.5-150.5°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ) : 1.57 (3H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 5.03 (1H, quint,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 5.33 (2H, s), 5.55 (1H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.77 (1H, dd,  $J=7.0$ , 2.5Hz), 7.07-7.14 (2H, m), 7.29-7.43 (3H, m),

25

141

7.50 (2H, d, J=7.0Hz)

(2) 4-ベンジルオキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール (87.0 mg) のジクロロメタン (3 ml) 溶液に窒素気流中 0℃で  
5 二酸化マンガン (870mg) を加え、混合物を 0℃で30分  
間次いで室温で1.5時間攪拌する。反応混合物をシリカ  
ゲルカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル : n-ヘキサ  
ン = 3 : 1, v/v) で精製して、ジイソプロピルエーテ  
ルで洗浄して、2-アセチル-4-ベンジルオキシ-  
10 1-メチル-1H-ベンズイミダゾール (74.2mg) を得  
る。

---

mp : 102-103.5℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.88 (3H, s), 4.11 (3H, s), 5.46  
(2H, s), 6.72 (1H, d, J=8.5Hz), 7.00 (1H, d,  
15 J=8.5Hz), 7.23-7.41 (4H, m), 7.52 (2H, d,  
J=7.5Hz)

#### 製造例24

(1) 製造例22-(1)と同様にして、3-ベンジルオキシ  
-2-ニトロ-N-メチルアニリンおよびエトキシカル  
20 ボニル酢酸クロリドから3-ベンジルオキシ-2-ニト  
ロ-N-エトキシカルボニルアセチル-N-メチルアニ  
リンを得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.24 (3H, t, J=7.5Hz), 3.21 (3H,  
s), 3.23 (2H, m), 4.15 (2H, m), 5.21 (2H, s),  
25 6.99 (1H, d, J=7.5Hz), 7.14 (1H, d, J=7.5Hz).

7.32-7.52 (6H, m)

(2) 製造例 9 と同様にして、4-ベンジルオキシ-2-エトキシカルボニルメチル-1-メチル-1H-ベンズイミダゾールを得る。

5 mp : 105.5-106℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.28 (3H, t, J=7.0Hz), 3.76 (3H, s), 4.06 (2H, s), 4.20 (2H, q, J=7.0Hz), 5.37 (2H, s), 6.69 (1H, d, J=7.5Hz), 6.93 (1H, d, J=7.5Hz), 7.13 (1H, t, J=7.5Hz), 7.25-7.39 (3H, m), 7.50 (2H, d, J=7.5Hz)

10

#### 製造例 25

3-ベンジルオキシ-2-アミノ-N-メチルアニリ

ン (200mg) およびメチルイソチオシアナート (70.5mg)

の混合物に室温でテトラヒドロフラン (2 ml) を加え、

15 2日間攪拌する。溶媒を減圧留去し、残渣をアセトニトリル (2 ml) に溶解した後、氷冷下沃化メチル (149

mg) を加え、5時間攪拌する。反応混合物を減圧濃縮

し、残渣を酢酸エチルで結晶化させ、アセトニトリルから再結晶して、4-ベンジルオキシ-1-メチル-2-

20 メチルアミノ-1H-ベンズイミダゾール (148mg) を得る。

mp : 212.9℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>, -CD<sub>3</sub>OD, δ) : 3.12 (3H, s), 3.80 (3H, s),

5.20 (2H, s), 6.87 (2H, d, J=7.5Hz), 7.22 (1H,

25

t, J=7.5Hz), 7.34-7.51 (5H, m)

## 製造例 26

4-ベンジルオキシ-1-メチル-2-メチルアミノ-1H-ベンズイミダゾール (200mg) のジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に氷冷下水素化ナトリウム (32.9 mg) を加え、15分間攪拌後沃化メチル (127mg) を加える。混合物を氷冷下で15分間、次いで室温で2時間攪拌する。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィ (クロロホルム：メタノール = 50：1, v/v) で精製して4-ベンジルオキシ-1-メチル-2-ジメチルアミノ-1H-ベンズイミダゾール (100mg) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 2.99 (6H, s), 3.61 (3H, s), 5.40 (2H, s), 6.60 (1H, d, J=8Hz), 6.79 (1H, d, J=8Hz), 6.98 (1H, t, J=8Hz), 7.29-7.43 (3H, m), 7.50 (2H, d, J=8Hz)

## 製造例 27

3-ベンジルオキシ-2-アミノ-N-メチルアニリン (600mg)、イソ酪酸 (243mg) および 4 N 塩酸 (3.5 ml) の混合物を3時間還流後、溶媒を留去する。残渣にクロロホルムおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、分取した有機層を水、食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (クロロホルム：メタノール = 50：1, v/v) で精製して、4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-1-メチ

ル-1H-ベンズイミダゾール (33mg) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.40 (d, J=7.5Hz, 6H), 3.20 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 6.75 (d, J=8Hz, 1H), 6.82 (d, J=8Hz, 1H), 7.13 (t, J=8Hz, 1H)

## 5 製造例 28

(1) 3-ベンジルオキシ-2-アミノ-N-メチルアニリン (500mg) およびペンタフルオロ酢酸 (395mg) のテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液に2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン (1.35 g) を加え、50℃で4時間攪拌後、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン (108mg) を更に加え、20時間攪拌する。反応混合物を減圧濃縮し、

15 残渣を酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、クロロホルムで展開して、3-ベンジルオキシ-2-ペンタフルオロプロピオンアミド-N-メチルアニリンおよび4-ベンジルオキシ-2-ペンタフルオロエチル-1-メチル-1H-ベンズイミダゾールを含む残渣を得る。

20 (2) 上記(1)で得られた残渣のジクロロメタン溶液に五塩化リン (291mg) を加え、1時間還流する。反応混合物を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (クロロホルム) で精製して、4-ベン  
25 ンジルオキシ-2-ペンタフルオロエチル-1-メチル



— 1 H — ベンズイミダゾール (150mg) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 3.92 (s, 3H), 5.49 (s, 2H), 6.75  
(d, J=8Hz, 1H), 7.00 (d, J=8Hz, 1H), 7.22-7.40  
(m, 4H), 7.49 (d, J=8Hz, 2H)

5 製造例 29

(1) 製造例 3 と同様にして、3-ベンジルオキシ-2-  
ニトロ-N-第三級ブトキシカルボニルアニリンおよび  
塩化 2-メトキシエチルから 3-ベンジルオキシ-2-  
ニトロ-N-第三級ブトキシカルボニル-N-(2-メ  
10 トキシエチル) アニリンを得る。

(2) 製造例 5 と同様にして 3-ベンジルオキシ-2-ニ  
トロ-N-(2-メトキシエチル) アニリンを得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 3.35 (q, J=6Hz, 2H), 3.40 (s, 3H),  
3.61 (t, J=6H, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.21 (t-like,  
15 1H), 6.30-6.42 (m, 2H), 7.20 (t, J=8Hz, 1H),  
7.27-7.47 (m, 5H)

製造例 30

(1) 製造例 3 と同様にして、3-ベンジルオキシ-2-  
ニトロ-N-第三級ブトキシカルボニルアニリンおよび  
20 臭化 3-ヒドロキシプロピルから 3-ベンジルオキシ-  
2-ニトロ-N-第三級ブトキシカルボニル-N-(3-  
ヒドロキシプロピル) アニリンを得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.35 (9H, br s), 1.68-1.81 (2H,  
m), 3.14 (1H, br s), 3.55-3.72 (3H, m), 3.80  
25 (1H, br s), 5.20 (2H, br s), 6.81 (1H, br d,

J=7.5Hz), 7.01 (1H, d, J=7.5Hz), 7.29-7.40

(6H, m)

(2) 製造例 5 と同様にして 3-ベンジルオキシ-2-ニトロ-N-(3-ヒドロキシプロピル)アニリンを得

5 る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.43 (1H, t, J=6Hz), 1.86-1.98

(2H, m), 3.15 (2H, q, J=6Hz), 3.81 (2H, q,

J=6Hz), 5.15 (2H, br s), 6.28 (1H, br s),

6.32 (1H, d, J=7.5Hz), 6.42 (1H, d, J=7.5Hz),

10 7.21 (1H, t, J=7.5Hz), 7.28-7.48 (5H, m)

(3) 製造例 14-(2)と同様にして、2-アミノ-3-ベンジルオキシ-N-(3-ヒドロキシプロピル)アニリ

ンを得る。

mp : 82-83°C

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.87-1.99 (2H, m), 3.30 (2H, t,

J=6Hz), 3.46 (2H, br s), 3.84 (2H, t, J=6Hz),

5.08 (2H, s), 6.41 (1H, d, J=7.5Hz), 6.49 (1H,

d, J=7.5Hz), 7.75 (1H, t, J=7.5Hz), 7.28-7.47

(5H, m)

20 (4) 2-アミノ-3-ベンジルオキシ-N-(3-ヒドロキシプロピル)アニリン (100mg) のクロロホルム (2 ml) 溶液に室温下 1.1'-チオカルボニルジイミダゾール (72.7mg) を加え、同温で 2 時間攪拌後 5 時間還流する。反応液を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣を分取用薄層クロマ

25

トグラフィ(クロロホルム:メタノール=10:1, v/v)  
で精製しジイソプロピルエーテルで粉末化して4-ベン  
ジルオキシ-1-(3-ヒドロキシプロピル)-2-チ  
オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール

5 (75mg)を得る。

mp : 124-125℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.94-2.05 (2H, m), 3.48-3.58

(3H, m), 4.44 (2H, br t, J=6Hz), 5.19 (2H, s),

6.79 (1H, d, J=7.5Hz), 6.82 (1H, d, J=7.5Hz),

10 7.14 (1H, t, J=7.5Hz), 7.33-7.46 (5H, m), 9.63

(1H, br s)

(5) 4-ベンジルオキシ-1-(3-ヒドロキシプロピ  
ル)-2-チオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズ

イミダゾール (70mg) のアセトニトリル (2 ml) 溶液に

15 沃化メチル (37.9mg) を加え、一夜攪拌する。反応液を

濃縮し、残渣を分取用薄層クロマトグラフィで精製し、

ジイソプロピルエーテルで粉末化して4-ベンジルオキ

シ-1-(3-ヒドロキシプロピル)-2-メチルチオ

-1H-ベンズイミダゾール (67mg)を得る。

20 mp : 106-107℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.99-2.10 (2H, m), 2.84 (3H, s),

3.59-3.68 (3H, m), 4.21 (2H, t, J=7Hz), 5.42

(2H, s), 6.67 (1H, d, J=7.5Hz), 6.92 (1H, d,

J=7.5Hz), 7.05 (1H, t, J=7.5Hz), 7.28-7.40

25 (3H, m), 7.50 (2H, br d, J=7.5Hz)

(6) 4-ベンジルオキシ-1-(3-ヒドロキシプロピル)-2-メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール (59 mg) のジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液に室温下、水素化ナトリウムを加え、一夜攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水および食塩水で洗淨し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣を分取用薄層クロマトグラフィ (クロロホルム: メタノール = 10: 1, v/v) で精製し、ジイソプロピルエーテルで粉末化して 9-ベンジルオキシ-3,4-ジヒドロ-2H-[1,3]オキサジノ[3,2-a]ベンズイミダゾール (43mg) を得る。

mp : 183-184°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 2.28-2.38 (2H, m), 4.09 (2H, t,

J=7.5Hz), 4.51 (2H, t, J=6Hz), 5.41 (2H, s),

6.73 (1H, d, J=7.5Hz), 6.79 (1H, d, J=7.5Hz),

7.01 (1H, t, J=7.5Hz), 7.23-7.38 (3H, m), 7.50

(2H, br d, J=7.5Hz).

#### 製造例 31

(1) 3-ニトロベンゼン-1,2-ジオール (600mg) のメタノール (6 ml) 溶液に10%パラジウム炭素(60mg)を加え、水素気流中室温で3時間攪拌する。不溶物を濾去後、濾液を濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテルで結晶化して、3-アミノベンゼン-1,2-ジオール (470 mg) を得る。

mp : 163-166°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ) : 4.30 (2H, br s), 6.01-6.13

(2H, m), 6.34 (1H, t, J=8Hz)

(2) 3-アミノベンゼン-1,2-ジオール (450mg) を  
5 10%塩化水素-メタノール溶液 (1 ml) に溶解し、溶媒  
を留去する。残渣をエタノールに溶解し、アセトアミド  
(227mg) を加え、180°Cで2時間加熱する。反応混合物  
を冷却後、クロロホルムおよびメタノールを加え、不溶  
物を除去する。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で  
10 洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留  
去する。残渣をフラッシュクロマトグラフィ (クロロホル  
ム : メタノール = 40 : 1, v/v) で精製して、7-ヒ  
ドロキシ-2-メチルベンゾオキサゾール (183mg) を  
得る。

15 mp : 152-154°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 2.65 (3H, s), 6.41 (1H, br s),

6.85 (1H, d, J=7.5Hz), 7.16 (1H, t, J=7.5Hz),

7.24 (1H, d, J=7.5Hz)

#### 製造例 32

20 (1) 3-ニトロベンゼン-1,2-ジオール (2.78 g)  
および 3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (1.81 g) のベン  
ゼン (39ml) 溶液に p-トルエンスルホン酸 1水和物  
(5 mg) を室温で加え24時間攪拌する。反応混合物を飽  
和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウ  
ムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムク  
25

150

ロマトグラフィ（クロロホルム-メタノール）で精製し、*n*-ヘキサンから結晶化して、2-ニトロ-6-（テトラヒドロピラン-2-イルオキシ）フェノール（2.32 g）を得る。

5 mp : 72-75℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.59-1.80 (3H, m), 1.85-2.17 (3H, m), 3.62 (1H, dt, J=10.4 Hz), 3.97 (1H, dt, J=10.4 Hz), 5.48 (1H, t, J=4 Hz), 6.89 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.43 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.78 (1H, d, J=7.5 Hz)

10

(2) 製造例 31-(1)と同様にして、2-アミノ-6-（テトラヒドロピラン-2-イルオキシ）フェノールを得る。

mp : 163-166℃

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.48-1.70 (3H, m), 1.77-2.02 (3H, m), 3.57-3.66 (1H, m), 3.75 (2H, br s), 3.98-4.07 (1H, m), 5.08-5.13 (1H, m), 6.46 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.50 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.63 (1H, t, J=7.5 Hz), 6.70 (1H, br s)

20 (3) 2-アミノ-6-（テトラヒドロピラン-2-イルオキシ）フェノール（2.0 g）の無水テトラヒドロフラン（30 ml）溶液に1,1'-カルボニルジイミダゾール（2.03 g）を加え、窒素気流下に2時間還流する。反応混合物を冷却後濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィ（クロロホルム：メタノール=40：1, v/v）で精

25

製し、ジイソプロピルエーテルで結晶化して、7-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-2(3H)-ベンゾオキサゾロン(1.96g)を得る。

mp : 174-176°C

5 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.55-2.14 (6H, m), 3.58-3.68 (1H, m), 3.95 (1H, dt, J=10, 2Hz), 5.63 (1H, br s), 6.71 (1H, d, J=7.5Hz), 6.92 (1H, d, J=7.5Hz), 7.06 (1H, t, J=7.5Hz), 8.49 (1H, br s)

10 (4) 7-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-2(3H)-ベンゾオキサゾロン(300mg)、炭酸カリウム(529mg)のジメチルホルムアミド(3ml)懸濁液に室温下で沃化メチルを加え3時間攪拌する。反応混合物に水を加え、析出した結晶を濾取して、3-メチル-7-

15 -(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-2(3H)-ベンゾオキサゾロン(299mg)を得る。

mp : 128-129°C

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.57-1.78 (3H, m), 1.81-2.13 (3H, m), 3.39 (3H, s), 3.58-3.67 (1H, m), 3.94 (1H, dt, J=10, 2Hz), 5.64 (1H, br s), 6.62 (1H, d, J=7.5Hz), 6.92 (1H, d, J=7.5Hz), 7.09 (1H, t, J=7.5Hz)

(5) 3-メチル-7-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-2(3H)-ベンゾオキサゾロン(280mg)の

25 メタノール(2.3ml)懸濁液に室温下で1N塩酸(0.5

ml) を加え、30分間攪拌する。反応液を1/3に濃縮し、  
水を加え、クロロホルムで抽出する。有機層を無水硫酸  
マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をジイソプロ  
ピルエーテルで結晶化して7-ヒドロキシ-3-メチル  
5 - 2 (3H) - ベンゾオキサゾロン (164mg) を得る。

mp : 209 - 211°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.30 (3H, s), 6.63 (1H, d,  
J=7.5Hz), 6.68 (1H, d, J=7.5Hz), 7.01 (1H, t,  
J=7.5Hz)

#### 10 製造例33

(1) 製造例32-(4)と同様にして、7-(テトラヒドロ  
ピラン-2-イルオキシ)-2(3H)-ベンゾオキサ  
ゾロンおよびブロモ酢酸エチルから3-エトキシカルボ  
ニルメチル-7-(テトラヒドロピラン-2-イルオキ  
15 シ)-2(3H)-ベンゾオキサゾロンを得る。

mp : 92 - 93°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.29 (3H, t, J=7.5Hz), 1.53-1.79  
(3H, m), 1.81-2.15 (3H, m), 3.59-3.69 (1H, m),  
3.96 (1H, dt, J=10, 2Hz), 4.26 (2H, q, J=7.5Hz),  
20 4.53 (2H, s), 5.64 (1H, br s), 6.55 (1H, d,  
J=7.5Hz), 6.95 (1H, d, J=7.5Hz), 7.09 (1H, t,  
J=7.5Hz)

(2) 製造例32-(5)と同様にして、3-エトキシカルボ  
ニルメチル-7-ヒドロキシ-2(3H)-ベンゾオキ  
25 サゾロンを得る。



mp : 150-152°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.29 (3H, t, J=7.5Hz), 4.26 (2H, q, J=7.5Hz), 4.54 (2H, s), 6.11 (1H, br s), 6.48 (1H, d, J=7.5Hz), 6.75 (1H, d, J=7.5Hz), 7.05 (1H, t, J=7.5Hz)

#### 製造例 34

製造例 11と同様にして以下の化合物を得る。

(1) 2-エトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール

mp : 163.5-165°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.43 (3H, t, J=6.5Hz), 3.51 (3H, s), 4.54 (2H, q, J=6.5Hz), 6.71 (2H, t,

J=8.5Hz), 7.03 (1H, t, J=8.5Hz), 8.05 (1H, bs)

(2) 4-ヒドロキシ-2-メトキシメチル-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール

mp : 162.5-163°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 3.33 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.81 (2H, s), 6.85 (1H, d, J=8.5Hz), 6.87 (1H, d, J=8.5Hz), 7.22 (1H, t, J=8.5Hz)

(3) 2-アセチル-4-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール

mp : 154-155°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.80 (3H, s), 4.11 (3H, s), 6.83 (1H, d, J=8.5Hz), 6.96 (1H, d, J=8.5Hz), 7.33 (1H, t, J=8.5Hz)

(4) 2-エトキシカルボニルメチル-4-ヒドロキシ-  
1-メチル-1H-ベンズイミダゾール

mp : 166.5-182°C

5 NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.23 (3H, t, J=7.0Hz), 3.72 (3H, s), 4.13 (2H, s), 4.17 (2H, q, J=7.0Hz), 6.81 (1H, d, J=8.5Hz), 6.84 (1H, d, J=8.5Hz), 7.19 (1H, t, J=8.5Hz)

(5) 2-アミノ-3-ヒドロキシ-N-メチルアニリン

mp : 94-97°C

10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ) : 2.68 (3H, d, J=4.5Hz), 3.80 (2H, bs), 4.52 (1H, q, J=4.5Hz), 5.98 (1H, d, J=8.5Hz), 6.13 (1H, d, J=8.5Hz), 6.38 (1H, t, J=8.5Hz), 8.73 (1H, bs)

(6) 4-ヒドロキシ-1-メチル-2-ジメチルアミノ-  
15 -1H-ベンズイミダゾール

mp : 177-179°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 2.93 (6H, s), 3.60 (3H, s), 6.71 (2H, br d, J=8Hz), 7.03 (1H, t, J=8Hz)

(7) 2-ペンタフルオロエチル-4-ヒドロキシ-1-  
20 メチル-1H-ベンズイミダゾール

NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$ ) : 3.93 (s, 3H), 6.86 (d, J=8Hz, 1H), 6.98 (d, J=8Hz, 1H), 7.34 (t, J=8Hz, 1H)

(8) 2-アミノ-3-ヒドロキシ-N-(2-メトキシ  
25 エチル)アニリン

155

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 3.24-3.35 (m, 2H), 3.40 (s, 3H),  
3.64 (t, J=6Hz, 2H), 6.25-6.37 (m, 2H), 6.74  
(t, J=8Hz, 1H)

(9) 2-アミノ-3-ヒドロキシ-N-エチルアニリン  
5 (3-ベンジルオキシ-2-ニトロ-N-エチルアニリンから)

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.30 (3H, t, J=7Hz), 3.16 (2H, q,  
J=7Hz), 6.29 (2H, d, J=8Hz), 6.74 (1H, t,  
J=8Hz)

10 製造例 35

4-ベンジルオキシ-1-メチル-2-メチルアミノ  
-1H-ベンズイミダゾール (150mg) のジクロロメタ  
ン (2 ml) 懸濁液にドライアイス-アセトン浴中で三臭  
化ホウ素-メチルスルフィド錯体 (211mg) を加え、氷  
15 冷下で1時間、次いで室温で一晩攪拌する。反応混合物  
にクロロホルム-メタノール (3 : 1, v/v) および飽  
和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、不溶物を除去後、  
有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を  
減圧留去し、残渣を分取用薄層クロマトグラフィ (クロ  
20 ロホルム : メタノール = 8 : 1, v/v) で精製して4-  
ヒドロキシ-1-メチル-2-メチルアミノ-1H-ベ  
ンズイミダゾール (49mg) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, -CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$ ) : 3.09 (3H, s), 3.48 (3H, s),  
6.60 (1H, d, J=7.5Hz), 6.69 (1H, d, J=7.5Hz),  
25 6.98 (1H, t, J=7.5Hz)

## 製造例 36

(1) 水素化ナトリウム (830mg) のジメチルスルホキシド (100ml) 溶液に、臭化 (4-メトキシカルボニルベンジル) トリフェニルホスホニウム (10.0g) を加え、  
5 30分後に 4-ピリジンカルバルデヒド (2.22g) を氷冷下に加え、一夜攪拌する。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および食塩水で洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィ (n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製して、4-[(E)-2-(4-ピリジル) ビニル] 安息香酸メチル (1.18g) および 4-[(Z)-2-(4-ピリジル) ビニル] 安息香酸メチル (2.67g) を得る。

4-[(E)-2-(4-ピリジル) ビニル] 安息香  
15 酸メチル

mp : 152-154°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 3.93 (3H, s), 7.11 (1H, d, J=16Hz), 7.32 (1H, d, J=16Hz), 7.39 (2H, d, J=6Hz), 7.60 (2H, d, J=7.5Hz), 8.06 (2H, d, J=7.5Hz), 8.61 (2H, d, J=6Hz)

4-[(Z)-2-(4-ピリジル) ビニル] 安息香  
20 酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 3.90 (3H, s), 6.61 (1H, d, J=12Hz), 6.82 (1H, d, J=12Hz), 7.08 (2H, d, J=6Hz), 7.28 (2H, d, J=7.5Hz), 7.93 (2H, d,

$J=7.5\text{Hz}$ ), 8.48 (2H, d,  $J=6\text{Hz}$ )

- (2) 水素化リチウムアルミニウム (92.8mg) のテトラヒドロフラン (12ml) の懸濁液に氷冷下 4 - [ (E) - 2 - (4 - ピリジル) ビニル ] 安息香酸メチル (1.17g) を加え、室温で2時間攪拌し、次いでアンモニア水およびメタノールを加え、室温で2時間攪拌する。不溶物を濾去し、残渣をクロロホルム-メタノールで洗浄する。濾液を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をジイソプロピルエーテルで結晶化して、4 - [ (E) - 2 - (4 - ピリジル) ビニル ] ベンジルアルコール (762mg) を得る。

mp: 211-213°C

- NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 4.51 (2H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5.23 (1H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.22 (1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 7.37 (2H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.49-7.59 (3H, m), 7.62 (2H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 8.53 (2H, d,  $J=6\text{Hz}$ )

- (3) 4 - [ (E) - 2 - (4 - ピリジル) ビニル ] ベンジルアルコール (740mg) およびトリエチルアミン (1.77g) のジメチルスルホキシド (3ml) 溶液に室温下三酸化イオウ-ピリジン錯体 (1.11g) を加え、4時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィ (クロロホルム-酢酸エチル) で精製しジイソプロピルエーテルで結晶化して 4 - [ (E) - 2 - (4 - ピリジル) ビニル ]

ル] ベンズアルデヒド (518mg) を得る。

mp : 116-117℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 7.16 (1H, d, J=16Hz), 7.33 (1H, d, J=16Hz), 7.40 (2H, d, J=6Hz), 7.69 (2H, d, J=7.5Hz), 7.90 (2H, d, J=7.5Hz), 8.62 (2H, d, J=6Hz)

(4) 4-[(E)-2-(4-ピリジル)ビニル]ベンズアルデヒド (50mg) のピリジン (0.025ml) およびエタノール (0.075ml) 溶液に、マロン酸 (27.4mg) を加え、7時間還流する。反応液を冷却後、酢酸エチルを加え、生成した結晶を濾取して、4-[(E)-2-(4-ピリジル)ビニル]桂皮酸 (28mg) を得る。

mp : >300℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 6.58 (1H, d, J=15Hz), 7.35 (1H, d, J=16Hz), 7.53-7.64 (4H, m), 7.70 (2H, d, J=7.5Hz), 7.76 (2H, d, J=7.5Hz), 8.56 (2H, d, J=6Hz)

#### 製造例37

(1) 4-[(Z)-2-(4-ピリジル)ビニル]安息香酸メチル (570mg) のメタノール (5.7ml) 溶液に10%パラジウム炭素を加え、水素気流中室温で4時間攪拌する。不溶物を濾去し、濾液を濃縮後、残渣をn-ヘキサンから結晶化して、4-[2-(4-ピリジル)エチル]安息香酸メチル (539mg) を得る。

mp : 62-64℃

159

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.81 (1H, br s), 2.91 (4H, s),  
4.68 (2H, br d, J=5Hz), 7.08 (2H, d, J=6Hz),  
7.15 (2H, d, J=7.5Hz), 7.29 (2H, d, J=7.5Hz),  
8.48 (2H, br d, J=6Hz)

- 5 (2) 製造例 36-(2)と同様にして、4-[2-(4-ピ  
リシル)エチル]ベンジルアルコールを得る。

mp : 163-166°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 2.96-3.04 (4H, m), 3.90 (3H, s),  
7.12 (2H, d, J=6Hz), 7.20 (2H, d, J=7.5Hz), 7.96  
10 (2H, d, J=7.5Hz), 8.50 (2H, br d, J=6Hz)

- (3) 製造例 36-(3)と同様にして、4-[2-(4-ピ  
リシル)エチル]ベンズアルデヒドを得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 2.90-3.08 (4H, m), 7.06 (2H, d,  
J=6Hz), 7.30 (2H, d, J=7.5Hz), 7.80 (2H, d,  
15 J=7.5Hz), 8.49 (2H, br d, J=6Hz)

- (4) 製造例 36-(4)と同様にして、4-[2-(4-ピ  
リシル)エチル]桂皮酸を得る。

mp : >300°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ) : 2.91 (4H, br s), 6.47 (1H, d,  
20 J=15Hz), 7.20-7.30 (4H, m), 7.49-7.62 (3H, m),  
8.43 (2H, d, J=6Hz)

#### 製造例 38

- (1) 2-アミノ-5-ブロモ-3-メチルピリジン(300  
mg)のN,N-ジメチルアニリン(486mg)溶液に塩化ア  
セチル(138mg)を加え、70°Cで3時間攪拌する。反応  
25

混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（クロロホルム）で精製して、2-アセトアミド-5-  
5 プロモ-3-メチルピリジン（120mg）を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 2.25 (s-like, 6H), 7.50 (br s,

1H), 7.70 (d, J=2Hz, 1H), 8.29 (d, J=2Hz, 1H)

(2) 2-アセトアミド-5-プロモ-3-メチルピリジン（110mg）およびトリ-n-ブチルアミン（196mg）の  
10 キシレン溶液に窒素気流中、酢酸パラジウム（II）（1. mg）およびトリフェニルホスフィン（1 mg）を加え150℃に加熱し、アクリル酸（41.5mg）を加え、同温で7時

間攪拌する。室温まで冷却後、酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、分取した水層を4 N塩  
15 酸でpH4に調整する。クロロホルムで抽出し、抽出液を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、

減圧濃縮する。残渣を不取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して、(E)-3-(6-アセトアミド-5-  
メチルピリジン-3-イル)アクリル酸（89mg）を得  
20 る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 2.03 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 6.46

(d, J=16Hz, 1H), 7.09 (d, J=16Hz, 1H), 7.81

(s-like, 1H), 8.30 (s-like, 1H)

#### 製造例39

25 実施例9と同様にして以下の化合物を得る。



(1) 3 - [ 2 . 6 - ジメチル - 3 - [ N - [ 4 - (メチルカルバモイル) シンナモイルグリシル ] - N - メチルアミノ ] ベンジルオキシ ] - 2 - アミノ - N - メチルアニリン

- 5 ( 3 - ヒドロキシ - 2 - アミノ - N - メチルアニリンおよび塩化 2 . 6 - ジメチル - 3 - [ N - [ 4 - (メチルカルバモイル) シンナモイルグリシル ] - N - メチルアミノ ] ベンジルから )

10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.24 (3H, s), 2.40 (3H, s),  
2.71 (3H, d, J=5.5Hz), 2.79 (3H, d, J=5.5Hz),  
3.10 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J=16.5, 5.5Hz),  
3.67 (1H, dd, J=16.5, 5.5Hz), 3.96 (2H, bs),  
4.68 (1H, q, J=5.5Hz), 5.03 (2H, s), 6.20 (1H, d, J=7.5Hz), 6.49-6.59 (2H, m), 6.88 (1H, d, J=16.0Hz), 7.22 (1H, d, J=8.5Hz), 7.27 (1H, d, J=8.5Hz), 7.42 (1H, d, J=16.0Hz), 7.63 (2H, d, J=8.5Hz), 7.85 (2H, d, J=8.5Hz), 8.25 (1H, t, J=4.5Hz), 8.48 (1H, q, J=4.5Hz)

- 20 (2) 3 - [ 3 - [ N - [ (E) - 3 - (6 - アセトアミドピリジン - 3 - イル) アクリロイルグリシル ] - N - メチルアミノ ] - 2 . 6 - ジクロロベンジルオキシ ] - 2 - アミノアニリン

25 ( 3 - ヒドロキシ - 2 - アミノアニリンおよび塩化 3 - [ N - [ (E) - 3 - (6 - アセトアミドピリジン - 3 - イル) アクリロイルグリシル ] - N - メチルアミノ ]

— 2,6 — ジクロロベンジルから)

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.22 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.50  
 (4H, br s), 3.69 (1H, dd, J=17, 4Hz), 3.94 (1H,  
 dd, J=17, 5Hz), 5.34 (2H, s), 6.40-6.50 (2H,  
 5 m), 6.60-6.76 (3H, m), 7.32 (1H, d, J=7.5Hz),  
 7.50 (1H, d, J=7.5Hz), 7.53 (1H, d, J=15Hz),  
 7.85 (1H, dd, J=7.5, 2Hz), 7.27-7.36 (4H, m),  
 7.49 (1H, d, J=7.5Hz), 7.51 (1H, d, J=15Hz),  
 7.84 (1H, br d, J=7.5Hz), 8.09 (1H, br s), 8.22  
 10 (1H, br d, J=7.5Hz), 8.36 (1H, br s)

(3) 2-アミノ-3-[3-[N-[(E)-3-(6-アセトアミド  
 ピリジン-3-イル)アクリロイルグリ  
 シル]-N-メチルアミノ]-2,6-ジクロロベンジ  
 ルオキシ]-N-エチルアニリン

15 (3-ヒドロキシ-2-アミノ-N-エチルアニリンお  
 よび塩化3-[N-[(E)-3-(6-アセトアミド  
 ピリジン-3-イル)アクリロイルグリシル]-N-メ  
 チルアミノ]-2,6-ジクロロベンジルから)

(この化合物は生成せずに実施例18-(2)の原料化合物  
 20 として使用する)

(4) 3-[3-[N-[(E)-3-(6-アセトアミ  
 ドピリジン-3-イル)アクリロイルグリシル]-N-  
 メチルアミノ]-2,6-ジクロロベンジルオキシ]-  
 2-アミノ-N-メチルアニリン

25 (3-ヒドロキシ-2-アミノ-N-メチルアニリンお

よび臭化 3 - [ N - [ ( E ) - 3 - ( 6 - アセトアミド  
ピリジン - 3 - イル ) アクリロイルグリシル ] - N - メ  
チルアミノ ] - 2, 6 - ジクロロベンジルから )

( この化合物は生成せずに実施例 18 - ( 3 ) の原料化合物

5 として使用する )

#### 製造例 40

( 1 ) 製造例 16 - ( 2 ) と同様にして、 3 - ( N - グリシル  
- N - メチルアミノ ) - 1 - ( 第三級ブチルジフェニル  
シリルオキシメチル ) - 2, 6 - ジクロロベンゼンおよ  
10 び ( E ) - 3 - ( 6 - アセトアミドピリジン - 3 - イ  
ル ) アクリル酸から、 3 - [ N - [ ( E ) - 3 - ( 6 -  
アセトアミドピリジン - 3 - イル ) アクリロイルグリシ  
ル ] - N - メチルアミノ ] - 1 - ( 第三級ブチルジフェ  
ニルシリルオキシメチル ) - 2, 6 - ジクロロベンゼン  
15 を得る。

mp : 194 - 196 °C

NMR ( CDCl<sub>3</sub>, δ ) : 1.06 ( 9H, s ), 2.22 ( 3H, s ), 3.23  
( 3H, s ), 3.57 ( 1H, dd, J = 17, 4Hz ), 3.94 ( 1H, dd,  
J = 17, 5Hz ), 4.92 ( 1H, d, J = 10Hz ), 4.98 ( 1H, d,  
J = 10Hz ), 6.44 ( 1H, d, J = 15Hz ), 6.63 ( 1H, br s ),  
20 7.22 ( 1H, d, J = 8Hz ), 7.35 - 7.48 ( 6H, m ), 7.52  
( 1H, d, J = 15Hz ), 7.70 - 7.77 ( 4H, m ), 7.83 ( 1H,  
dd, J = 8, 3Hz ), 8.05 ( 1H, br s ), 8.22 ( 1H, d,  
J = 8Hz ), 8.36 ( 1H, d, J = 3Hz )

(2) 製造例16-(3)と同様にして、3-[N-[(E)-3-(6-アセトアミドピリジン-3-イル)アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-1-ヒドロキシメチル-2,6-ジクロロベンゼンを得る。

5 mp : 207-209℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.10 (3H, s), 3.10 (3H, s),  
 3.47 (1H, dd, J=17, 4Hz), 3.76 (1H, dd, J=17,  
 5Hz), 4.74 (1H, d, J=5Hz), 5.35 (1H, br s),  
 6.79 (1H, d, J=15Hz), 7.37 (1H, d, J=15Hz),  
 10 7.61 (1H, d, J=8Hz), 7.65 (1H, d, J=8Hz), 7.98  
 (1H, dd, J=8, 3Hz), 8.11 (1H, d, J=8Hz), 8.21  
 (1H, t, J=5Hz), 8.47 (1H, s)

(3) 製造例16-(4)と同様にして、臭化3-[N-[(E)-3-(6-アセトアミドピリジン-3-イル)アクリ  
 15 ロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2,6-ジクロ  
 ロベンシルを得る。

mp : 222-223℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>, -CD<sub>3</sub>OD, δ) : 2.22 (3H, s), 3.27 (3H, s),  
 3.60 (1H, dd, J=17, 3Hz), 3.94 (1H, dd, J=17,  
 20 3Hz), 4.78 (2H, s), 6.49 (1H, d, J=15Hz), 7.31  
 (1H, d, J=8Hz), 7.49 (1H, d, J=8Hz), 7.51 (1H, d,  
 J=15Hz), 7.88 (1H, dd, J=8, 3Hz), 8.23 (1H,  
 br d, J=8Hz), 8.33 (1H, d, J=3Hz)

#### 製造例41

25 製造例36-(4)と同様にして、4-アセトアミド-3

ーメチルベンズアルデヒドおよびマロン酸から、4-アセトアミド-3-メチル桂皮酸を得る。

mp : 262-263°C (dec.)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.09 (3H, s), 2.23 (3H, s),

5            6.43 (1H, d, J=16Hz), 7.43-7.61 (4H), 9.33  
(1H, s)

#### 製造例 42

製造例 36-(2)と同様にして、2-[(E)-2-(4-ピリジル)ビニル]ピリジン-5-カルボン酸メ  
10            チルから5-ヒドロキシメチル-2-[(E)-2-(4-ピリジル)ビニル]ピリジンを得る。

mp : >198.9°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 4.73 (2H, s), 7.34 (1H, d,

J=16Hz), 7.40-7.49 (3H, m), 7.53 (1H, d,

15            J=16Hz), 8.53-8.65 (3H, m)

#### 製造例 43

(1) 3,4-ジヒドロ-2-(1H)-キノリノン-6-カルボン酸メチル (500mg) のテトラヒドロフラン溶液に 2 M ほう素-メチルスルフィド錯体のテトラヒドロフ  
20            ラン溶液 (2.5ml) を氷冷下滴下し、45分間還流する。  
反応液を冷却後、メタノール (1 ml) を滴下し、1時間  
攪拌する。溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルおよび水を加える。分取した有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥  
25            後、減圧濃縮する。残渣をジイソプロピルエーテル-n

ーヘキサンから粉末化して1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-カルボン酸メチルを得る。

mp : 75-84℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.93 (2H, quint, J=7Hz), 2.76

5 (2H, t, J=7Hz), 3.33 (2H, t, J=7Hz), 3.83 (3H, s), 4.29 (1H, br s), 6.39 (1H, d, J=8Hz), 7.59-7.68 (2H, m)

(2) 製造例36-(2)と同様にして、6-ヒドロキシメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンを得る。

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.53 (1H, t, J=6Hz), 1.90 (2H, quint, J=7Hz), 2.73 (2H, t, J=7Hz), 3.28 (2H, t, J=7Hz), 4.49 (2H, d, J=6Hz), 6.44 (1H, d, J=8Hz), 6.90-7.00 (2H, m)

(3) 6-ヒドロキシメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (314mg) のメタノール (4 ml) に無水酢酸 (589mg) を氷冷下で滴下し、同温で1時間攪拌する。  
15 反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加える。分取した有機層を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮  
20 する。残渣を分取用薄層クロマトグラフィ (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2, v/v) で精製して1-アセチル-6-ヒドロキシメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (227mg) を得る。

mp : 95-106℃

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.70 (1H, t-like), 1.96 (2H,

167

quint,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.24 (3H, s), 2.75 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.80 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.67 (2H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 6.96-7.36 (3H, m)

## 製造例 44

- 5 (1) 3-メトキシ-4-ニトロベンジルアルコール (1.0 g) および 10% パラジウム炭素 (100mg) のメタノール混合物を水素気流 (3 気圧) 中 2 時間攪拌する。不溶物を濾去後、濾液を減圧濃縮して、4-アミノ-3-メトキシベンジルアルコール (910mg) を得る。

10 NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 3.77 (2H, br s), 3.84 (3H, s), 4.56 (2H, s), 6.66 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.76 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.81 (1H, s)

- (2) 4-アミノ-3-メトキシベンジルアルコール (900 mg) のメタノール溶液に無水酢酸 (1.8 g) を氷冷下で加え、同温で 1 時間攪拌する。反応液を濃縮後、残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および食塩水で洗浄する。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して 4-アセトアミド-3-メトキシベンジルアルコール (840mg) を得る。

20 mp :  $104^\circ\text{C}$   
NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.69 (1H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 2.20 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.65 (2H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 6.88-6.97 (2H, m), 7.74 (1H, br s), 8.32 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

## 製造例 45

製造例 36-(3)と同様にして、下記の化合物を得る。

(1) 1-アセチル-6-ホルミル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

5        NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 2.01 (2H, quint, J=7Hz), 2.29  
         (3H, s), 2.82 (2H, t, J=7Hz), 3.81 (2H, t,  
         J=7Hz), 7.46-7.60 (1H, br peak), 7.65-7.74  
         (2H, m), 9.93 (1H, s)

(2) 4-アセトアミド-3-メトキシベンズアルデヒド

10        mp : 145°C

         NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 2.25 (3H, s), 3.97 (3H, s), 7.41  
         (1H, d, J=2Hz), 7.48 (1H, dd, J=2, 8Hz), 7.99  
         (1H, br s), 8.59 (1H, d, J=8Hz), 9.88 (1H, s)

(3) 5-ホルミル-2-[(E)-2-(4-ピリジル)  
15        ビニル]ピリジン

         mp : 131-136°C

         NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 7.40 (1H, d, J=16Hz), 7.47 (2H, d,  
         J=6Hz), 7.56 (1H, d, J=8Hz), 7.78 (1H, d,  
         J=16Hz), 8.19 (1H, dd, J=2, 8Hz), 8.65 (2H, d,  
20        J=6Hz), 9.07 (1H, d, J=2Hz), 10.12 (1H, s)

## 製造例 46

製造例 36-(4)と同様にして、以下の化合物を得る。

(1) (E)-3-(1-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)アクリル酸

25        NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ) : 1.85 (2H, quint, J=7Hz), 2.17



(3H, s), 2.73 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.68 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.46 (1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 7.41-7.63 (4H, m)

(2) 4-アセトアミド-3-メトキシ桂皮酸

mp : 221.5-230°C

5 NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.10 (3H, s), 3.89 (3H, s),  
6.52 (1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 7.20 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.38  
(1H, s-like), 7.53 (1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  
 $J=8\text{Hz}$ ), 9.26 (1H, s)

10 (3) (E)-3-[6-[(E)-2-(4-ピリジル)  
ビニル]ピリジン-3-イル]アクリル酸

mp : >250°C

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 6.71 (1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 7.56-7.77  
(6H, m), 8.20 (1H, dd,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 8.59 (2H, d,  
 $J=6\text{Hz}$ ), 8.88 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )

15 製造例47

(1) 製造例36-(3)と同様にして、4-ヒドロキシメチ  
ル-2-メトキシ安息香酸から、4-ホルミル-2-メ  
トキシ安息香酸を得る。

20 NMR (CDCl $_3$ ,  $\delta$ ) : 4.04 (s, 3H), 7.47-7.55 (m, 2H),  
8.04 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 10.21 (s, 1H)

(2) 4-ホルミル-2-メトキシ安息香酸のテトラヒド  
ロフラン溶液に(トリフェニルホスホラニリデン)酢酸  
メチルを室温に加え、1時間攪拌後減圧濃縮する。残渣  
に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加  
え、分取した水層を1N塩酸でpH4に調整し、酢酸エチ  
25

ルを抽出する。抽出液を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣を熱ジイソプロピルエーテルで洗浄して、4-カルボキシ-3-メトキシ桂皮酸メチルを得る。

5        NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 3.84 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 6.54 (d, J=16Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.31 (d, J=8Hz, 1H), 7.67 (d, J=16Hz, 1H), 8.21 (d, J=8Hz, 1H)

(3) 実施例26と同様にして、4-カルボキシ-3-メトキシ桂皮酸メチルおよびメチルアミン塩酸塩から、3-  
10        メトキシ-4-メチルカルバモイル桂皮酸メチルを得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 3.01 (d, J=5Hz, 3H), 3.82 (s, 3H),  
4.00 (s, 3H), 6.48 (d, J=16Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.25 (d, J=8Hz, 1H), 7.67 (d, J=16Hz, 1H),  
15        7.78 (br s, 1H), 8.24 (d, J=8Hz, 1H)

(4) 3-メトキシ-4-メチルカルバモイル桂皮酸メチル (300mg) のメタノール溶液に1 N水酸化ナトリウム水溶液 (1.5ml) を室温に加え、50℃で5時間攪拌する。溶媒を留去し、残渣を水に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄後1 N塩酸でpH4に調整する。生成した沈澱物を  
20        濾取し、水で洗浄して、3-メトキシ-4-メチルカルバモイル桂皮酸 (250mg) を得る。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ) : 2.78 (d, J=5Hz, 3H), 3.91 (s, 3H), 6.66 (d, J=16Hz, 1H), 7.31 (d, J=8Hz, 1H),  
25        7.43 (s, 1H), 7.59 (d, J=16Hz, 1H), 7.73 (d,

$J=8\text{Hz}, 1\text{H}), 8.16 (\text{q-like}, 1\text{H})$

#### 製造例 48

製造例 35と同様にして、9-ベンジルオキシ-3,4-ジヒドロ-2H-[1,3]オキサジノ[3,2-a]ベンズイミダゾールから9-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-[1,3]オキサジノ[3,2-a]ベンズイミダゾールを得る。

mp : 227-230°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 2.28-2.39 (2H, m), 4.10 (2H, br t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 4.54 (2H, br t,  $J=6\text{Hz}$ ), 6.71 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.80 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.06 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ )

#### 実施例 16

(1) 実施例 1と同様にして、2-アミノ-3-ヒドロキシ-N-メチルアニリンおよび2,6-ジクロロ-1-メチルスルホニルオキシメチル-3-[N-メチル-N-(フタルイミドアセチル)アミノ]ベンゼンから、2-アミノ-3-[2,6-ジクロロ-3-[N-(フタルイミドアセチル)-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-N-メチルアニリンを得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 2.83 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 4.09 (s, 2H), 5.33 (d,  $J=10\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 5.41 (d,  $J=10\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 6.41 (d,  $J=8\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 6.65 (d,  $J=8\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 6.85 (t,  $J=8\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 7.44-7.56 (m, 2H), 7.68-7.78 (m, 2H), 7.80-7.90 (m, 2H)

(2) 製造例 15-(2)と同様にして、4-[2,6-ジクロロ-3-[N-(フタルイミドアセチル)-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-2-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾールを得る。

5 NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 3.24 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 4.10 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 5.63-5.74 (m, 2H), 6.80-6.88 (m, 2H), 7.10 (t, J=8Hz, 1H), 7.43-7.55 (m, 2H), 7.67-7.76 (m, 2H), 7.80-7.90 (m, 2H)

10 (3) 実施例 3と同様にして、4-[3-(N-グリシル-N-メチルアミノ)-2,6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾールを得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 3.00 (d, J=15Hz, 1H), 3.10 (d, J=15Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 4.16 (s, 3H), 5.62 (s, 2H), 6.78-6.88 (m, 2H), 7.09 (t, J=8Hz, 1H), 7.23 (d, J=8Hz, 1H), 7.43 (d, J=8Hz, 1H)

#### 実施例 17

実施例 7と同様にして、以下の化合物を得る。

20 (1) 4-[3-[N-(4-アセトアミド-3-メチルシンナモイルグリシル)-N-メチルアミノ]-2,6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 2.22 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.65 (dd, J=4, 18Hz, 1H),

173

3.94 (dd, J=4. 18Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 5.65 (s, 2H), 6.41 (d, J=16Hz, 1H), 6.60 (br peak, 1H), 6.80-6.89 (m, 2H), 7.00 (br s, 1H), 7.12 (t, J=8Hz, 1H), 7.23-7.41 (m, 3H), 7.41-7.55 (m, 2H), 7.94 (d, J=8Hz, 1H)

5

(2) 4 - [ 3 - [ N - [ 3 - メトキシ - 4 - (メチルカルバモイル) シンナモイルグリシル ] - N - メチルアミノ ] - 2,6 - ジクロロベンジルオキシ ] - 2 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール

10

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 3.02 (d, J=5Hz, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.67 (dd, J=4. 18Hz, 1H), 3.93 (dd, J=4. 18Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.19 (s, 3H).

15

5.65 (s, 2H), 6.53 (d, J=16Hz, 1H), 6.69 (t-like, 1H), 6.81-6.89 (m, 2H), 7.03 (s-like, 1H), 7.11 (t, J=8Hz, 1H), 7.23 (d, J=8Hz, 1H), 7.30 (d, J=8Hz, 1H), 7.47 (d, J=8Hz, 1H), 7.55 (d, J=16Hz, 1H), 7.79 (q-like, 1H), 8.21 (d, J=8Hz, 1H)

20

(3) 4 - [ 2,6 - ジクロロ - 3 - [ N - メチル - N - [ 4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) シンナモイルグリシル ] アミノ ] ベンジルオキシ ] - 2 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール

25

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 2.11-2.22 (2H, m), 2.62 (2H, t, J=7.5Hz), 3.27 (3H, s), 3.53 (3H, s), 3.66 (1H, dd, J=17. 4Hz), 3.88 (2H, t, J=7.5Hz), 3.94

174

(1H, d, J=14. 5Hz), 4.19 (3H, s), 5.65 (2H, s),  
 6.42 (1H, d, J=15Hz), 6.60 (1H, br t, J=5Hz),  
 6.81-6.88 (2H, m), 7.10 (1H, t, J=7.5Hz), 7.30  
 (1H, d, J=7.5Hz), 7.45-7.58 (4H, m), 7.66 (2H,  
 5 d, J=7.5Hz)

(4) 4 - [ 2, 6 - ジクロロ - 3 - [ N - [ 4 - [ N -  
 メトキシアセチル - N - ( 3 - ピリジルメチル ) アミ  
 ノ ] シンナモイルグリシル ] - N - メチルアミノ ] ベン  
 ジルオキシ ] - 2 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベン  
 10 ズイミダゾール

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 3.28 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.53  
 (3H, s), 3.68 (1H, dd, J=17. 4Hz), 3.80 (2H, s),  
 3.95 (1H, d, J=14. 5Hz), 4.19 (3H, s), 4.89  
 (2H, s), 5.65 (2H, s), 6.46 (1H, d, J=15Hz),  
 15 6.68 (1H, br s), 6.81-6.89 (2H, m), 6.99 (2H,  
 d, J=7.5Hz), 7.11 (1H, t, J=7.5Hz), 7.20-7.33  
 (2H, m), 7.45-7.59 (4H, m), 7.67 (1H, br d,  
 J=7.5Hz), 8.37 (1H, br s), 8.51 (1H, d, J=5Hz)

(5) 4 - [ 2, 6 - ジクロロ - 3 - [ N - メチル - N -  
 20 [ 4 - [ (E) - 2 - ( 4 - ピリジル ) ビニル ] シンナモイ  
 ルグリシル ] アミノ ] ベンジルオキシ ] - 2 - メトキシ  
 - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 3.28 (3H, s), 3.52 (3H, s), 3.68  
 (1H, dd, J=17. 4Hz), 3.95 (1H, d, J=14. 5Hz),  
 25 4.19 (3H, s), 5.66 (2H, s), 6.50 (1H, d,

175

$J=15\text{Hz}$ ). 6.64 (1H, br s), 6.80-6.88 (2H, m),  
 7.05 (1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 7.11 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ),  
 7.30 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.37 (2H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ),  
 7.45-7.61 (7H, m), 8.59 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ )

- 5 (6) 4 - [ 2.6 - ジクロロ - 3 - [ N - メチル - N -  
 [ 4 - [ 2 - ( 4 - ピリジル ) エチル ] シンナモイルグ  
 リシル ] アミノ ] ベンジルオキシ ] - 2 - メトキシ - 1  
 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 2.91 (4H, br s), 3.27 (3H, s),  
 10 3.52 (3H, s), 3.65 (1H, dd,  $J=17.4\text{Hz}$ ), 3.94  
 (1H, d,  $J=14.5\text{Hz}$ ), 4.19 (3H, s), 5.64 (2H, s),  
 6.43 (1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 6.61 (1H, br s), 6.81-  
 6.88 (2H, m), 7.02-7.18 (5H, m), 7.30 (1H, d,  
 $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.42 (2H, br d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.48 (1H,  
 15 d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.54 (1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 8.48 (1H, d,  
 $J=7.5\text{Hz}$ )

- (7) 4 - [ 2.6 - ジクロロ - 3 - [ N - メチル - N -  
 [ ( E ) - 3 - [ 6 - [ ( E ) - 2 - ( 4 - ピリジル )  
 ビニル ] ピリジン - 3 - イル ] アクリロイルグリシル ]  
 20 アミノ ] ベンジルオキシ ] - 2 - メトキシ - 1 - メチル  
 - 1 H - ベンズイミダゾール

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 3.28 (3H, s), 3.52 (3H, s), 3.68  
 (1H, dd,  $J=17.4\text{Hz}$ ), 3.96 (1H, d,  $J=14.5\text{Hz}$ ),  
 4.19 (3H, s), 5.67 (2H, s), 6.58 (1H, d,  
 25  $J=15\text{Hz}$ ), 6.69 (1H, br s), 6.81-6.88 (2H, m).

176

7.11 (1H, t, J=7.5Hz), 7.30 (1H, d, J=15Hz),  
 7.34 (1H, d, J=15Hz), 7.39-7.51 (4H, m), 7.58  
 (1H, d, J=8Hz), 7.62 (1H, d, J=8Hz), 7.82 (1H,  
 br d, J=7.5Hz), 8.61 (2H, br d, J=7.5Hz), 8.74  
 5 (1H, br s)

(8) 4 - [ 3 - [ N - [ ( E ) - 3 - ( 1 - アセチル -  
 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル ) アク  
 リロイルグリシル ] - N - メチルアミノ ] - 2, 6 - ジ  
 クロロベンジルオキシ ] - 2 - メトキシ - 1 - メチル -  
 10 1 H - ベンズイミダゾール

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.96 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.73  
 (t, J=7Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.64  
 (dd, J=4, 16Hz, 1H), 3.78 (t, J=7Hz, 2H), 3.93  
 (dd, J=4, 16Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 5.15 (s, 2H),  
 15 6.42 (d, J=16Hz, 1H), 6.69 (br peak, 1H), 6.80-  
 6.88 (m, 2H), 7.10 (t, J=8Hz, 1H), 7.20-7.38  
 (m, 4H), 7.43-7.58 (m, 2H)

(9) 4 - [ 3 - [ N - [ ( E ) - 3 - ( 6 - アセトアミ  
 ド - 5 - メチルピリジン - 3 - イル ) アクリロイルグリ  
 20 シル ] - N - メチルアミノ ] - 2, 6 - ジクロロベンジ  
 ルオキシ ] - 2 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンズ  
 イミダゾール

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.23 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.27  
 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.66 (dd, J=4, 18Hz, 1H),  
 25 3.95 (dd, J=4, 18Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 5.64



177

(s, 2H). 6.48 (d, J=16Hz, 1H). 6.79 (br peak, 1H). 6.81-6.89 (m, 2H). 7.10 (t, J=8Hz, 1H). 7.30 (d, J=8Hz, 1H). 7.43-7.56 (m, 2H). 7.65 (s-like, 1H). 7.83 (br s, 1H). 8.31 (s-like, 1H)

5

(10) 4 - [ 2,6 - シクロロ - 3 - [ N - [ ( E ) - 3 - ( 6 - エトキシカルボニルピリジン - 3 - イル ) アクリロイルグリシル ] - N - メチルアミノ ] ベンジルオキシ ] - 2 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダ

10

ゾール

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.46 (t, J=7.5Hz, 3H). 3.27 (s, 3H). 3.52 (s, 3H). 3.70 (dd, J=4.18Hz, 1H). 3.90 (dd, J=4.18Hz, 1H). 4.17 (s, 3H). 4.49 (q, J=7.5Hz, 2H). 5.65 (s, 2H). 6.65 (d, J=16Hz, 1H). 6.75 (t-like, 1H). 6.81-6.89 (m, 2H). 7.11 (t, J=8Hz, 1H). 7.31 (d, J=8Hz, 1H). 7.48 (d, J=8Hz, 1H). 7.61 (d, J=16Hz, 1H). 7.93 (d, J=8Hz, 1H). 8.13 (d, J=8Hz, 1H). 8.35 (s-like, 1H)

15

(11) 4 - [ 3 - [ N - [ ( E ) - 3 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) アクリロイルグリシル ] - N - メチルアミノ ] - 2,6 - シクロロベンジルオキシ ] - 2 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール

20

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 3.27 (3H, s). 3.54 (3H, s). 3.65 (1H, dd, J=17.4Hz). 3.94 (1H, d, J=14.5Hz).

25

178

4.19 (3H. s), 4.69 (2H. s), 5.64 (2H. s), 6.30  
 (1H. d. J=15Hz), 6.50 (1H. d. J=7.5Hz), 6.56  
 (1H. br s), 6.81-6.88 (2H. m), 7.10 (1H. t,  
 J=7.5Hz), 7.30 (1H. d. J=7.5Hz), 7.42-7.50  
 5 (2H. m), 7.61 (1H. br d. J=7.5Hz), 8.18 (1H.  
 br s)

(12) 4 - [ 3 - [ N - ( 4 - アセトアミド - 3 - メト  
 キシシンナモイルグリシル ) - N - メチルアミノ ] -  
 2,6 - ジクロロベンジルオキシ ] - 2 - メトキシ - 1  
 10 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.20 (3H. s), 3.28 (3H. s), 3.53  
 (3H. s), 3.66 (1H. dd. J=17.4Hz), 3.89-4.00  
 (4H. m), 4.19 (3H. s), 5.65 (2H. s), 6.40 (1H.  
 d. J=15Hz), 6.60 (1H. br s), 6.81-6.89 (2H. m),  
 15 7.00 (1H. br s), 7.08-7.16 (2H. m), 7.30 (1H.  
 d. J=7.5Hz), 7.48 (1H. d. J=7.5Hz), 7.50 (1H.  
 d. J=15Hz), 7.81 (1H. br s), 7.38 (1H. br d.  
 J=7.5Hz)

(13) 4 - [ 2,6 - ジクロロ - 3 - [ N - [ 4 - ( ジメ  
 20 チルカルバモイル ) シンナモイルグリシル ] - N - メチ  
 ルアミノ ] ベンジルオキシ ] - 2 - メトキシ - 1 - メチ  
 ル - 1 H - ベンズイミダゾール

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.98 (br s. 3H), 3.11 (br s. 3H),  
 3.27 (s. 3H), 3.53 (s. 3H), 3.65 (dd. J=4.  
 25 18Hz. 1H), 3.93 (dd. J=4. 18Hz. 1H), 4.18 (s.

3H), 5.63 (s, 2H), 6.50 (d, J=16Hz, 1H), 6.55 (t-like, 1H), 6.80-6.87 (m, 2H), 7.10 (t, J=8Hz, 1H), 7.30 (d, J=8Hz, 1H), 7.38-7.61 (m, 6H)

## 5 実施例 18

製造例 15-(2)と同様にして以下の化合物を得る。

(1) 4-[3-[N-[(E)-3-(6-アセトアミドピリジン-3-イル)アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2,6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール

10

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.21 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.59 (1H, br d, J=17Hz), 4.10-4.22 (4H, m), 5.30 (1H, d, J=10Hz), 5.59 (1H, d, J=10Hz), 6.48 (1H, d, J=15Hz), 6.78 (1H, br s), 7.83 (1H, d, J=7.5Hz), 7.12 (1H, t, J=15Hz), 7.20-7.29 (1H, m), 7.32 (1H, d, J=7.5Hz), 7.49 (1H, d, J=7.5Hz), 7.65 (1H, d, J=15Hz), 7.85 (1H, br d, J=7.5Hz), 8.09 (1H, br s), 8.23 (1H, br d, J=7.5Hz), 8.37 (1H, br s)

15

(2) 4-[3-[N-[(E)-3-(6-アセトアミドピリジン-3-イル)アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2,6-ジクロロベンジルオキシ]-1-エチル-2-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール

20

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.35 (t, J=7.5Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 3.67 (dd, J=4, 18Hz, 1H), 3.94 (dd, J=4,

25

180

18Hz, 1H), 4.00 (q, J=7.5Hz, 2H), 4.18 (s, 3H),  
 5.64 (s, 2H), 6.46 (d, J=16Hz, 1H), 6.69 (t-  
 like, 1H), 6.80-6.90 (m, 2H), 7.11 (t, J=8Hz,  
 1H), 7.30 (d, J=8Hz, 1H), 7.44-7.58 (m, 2H),  
 5 7.84 (dd, J=2, 8Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.20  
 (d, J=8Hz, 1H), 8.35 (d, 2H)

(3) 4 - [ 3 - [ N - [ ( E ) - 3 - ( 6 - アセトアミ  
 ドピリジン - 3 - イル ) アクリロイルグリシル ] - N -  
 メチルアミノ ] - 2, 6 - ジクロロベンジルオキシ ] -  
 10 2 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.21 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.53  
 (3H, s), 3.66 (1H, dd, J=17, 4Hz), 3.95 (1H, dd,

J=17, 6Hz), 4.19 (3H, s), 5.66 (2H, s), 6.46  
 (1H, d, J=15Hz), 6.68 (1H, t-like), 6.80-6.88  
 15 (2H), 7.10 (1H, t, J=8Hz), 7.29 (1H, d, J=8Hz),  
 7.44-7.56 (2H), 7.83 (1H, dd, J=8, 2Hz), 8.07  
 (1H, br s), 8.20 (1H, d, J=8Hz), 8.35 (1H, br s)

(4) 4 - [ 2, 6 - ジメチル - 3 - [ N - メチル - N -  
 [ 4 - ( メチルカルバモイル ) シンナモイルグリシル ]  
 20 アミノ ] ベンジルオキシ ] - 2 - メトキシ - 1 - メチル  
 - 1 H - ベンズイミダゾール

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.35 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.03  
 (d, J=5Hz, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.64  
 (dd, J=4, 16Hz, 1H), 3.88 (dd, J=4, 16Hz, 1H),  
 25 4.19 (s, 3H), 5.41 (s, 2H), 6.15 (br s, 1H).

6.53 (d, J=16Hz, 1H), 6.72 (br peak, 1H), 6.81-6.89 (m, 2H), 7.02-7.18 (m, 3H), 7.50-7.62 (m, 3H), 7.75 (d, J=8Hz, 2H)

### 実施例 19

- 5        3-ヒドロキシ-2-アミノ-N-(2-メトキシエチル)アニリン (271mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液に窒素気流下 0℃ で水素化ナトリウム (35.7mg) を加え同温で30分間攪拌後、塩化3-[N-  
10        [(E)-3-(6-アセトアミドピリジン-3-イル)アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2,6-ジクロロベンジル (699mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液を滴下し、1時間攪拌する。

- 反応混合物を水に注ぎ、クロロホルムで抽出する。抽出液を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減  
15        圧濃縮して3-[3-[N-[(E)-3-(6-アセトアミドピリジン-3-イル)アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2,6-ジクロロベンジルオキシ]-2-アミノ-N-(2-メトキシエチル)アニリンを含有する残渣を得る。

- 20        得られた残渣の酢酸 (2 ml) 溶液にテトラメチルオルトカーボナート (304mg) を室温で加え、20時間放置する。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (クロロホルム:メタノール=50:1、v/v) で精製して4-[3-[N-[(E)-3-(6-  
25        -アセトアミドピリジン-3-イル)アクリロイルグリ

シル] - N - メチルアミノ] - 2,6 - ジクロロベンジ  
ルオキシ] - 2 - メトキシ - 1 - (2 - メトキシエチ  
ル) - 1 H - ベンズイミダゾール (96mg) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 2.23 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.32  
5 (s, 3H), 3.62-3.73 (m, 2H), 3.95 (dd, J=4,  
18Hz, 1H), 4.13 (t, J=7Hz, 2H), 4.20 (s, 3H),  
5.65 (s, 2H), 6.46 (d, J=16Hz, 1H), 6.67  
(t-like, 1H), 6.83 (d, J=8Hz, 1H), 6.92 (d,  
J=8Hz, 1H), 7.10 (t, J=8Hz, 1H), 7.30 (d, J=8Hz,  
10 1H), 7.45-7.58 (m, 2H), 7.85 (dd, J=8, 2Hz,  
1H), 8.06 (s, 1H), 8.21 (d, J=8Hz, 1H), 8.35  
(d, J=2Hz, 1H)

#### 実施例 20

3 - [2,6 - ジメチル - 3 - [N - [4 - (メチル  
15 カルバモイル) シンナモイルグリシル] - N - メチルア  
ミノ] ベンジルオキシ] - 2 - アミノ - N - メチルアニ  
リン (65.3mg)、1,1 - チオカルボニルジイミダゾー  
ル (33.0mg) および無水テトラヒドロフラン (0.7ml)  
の混合物を室温で 7 時間攪拌後、クロロホルムで希釈  
20 し、水および食塩水で洗浄する。有機層を硫酸マグネシ  
ウムで乾燥後減圧濃縮し、残渣をジエチルエーテルで洗  
浄して、4 - [2,6 - ジメチル - 3 - [N - [4 -  
(メチルカルバモイル) シンナモイルグリシル] - N -  
メチルアミノ] ベンジルオキシ] - 2 - メルカプト - 1  
25 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール (51.8mg) を淡褐

色固体として得る。

mp : 278.5 - 292℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.26 (3H, s), 2.42 (3H, s),

2.79 (3H, d, J=4.5Hz), 3.11 (3H, s), 3.49 (1H,

5 dd, J=16.5, 4.5Hz), 3.63 (3H, s), 3.71 (1H, dd,

J=16.5, 4.5Hz), 5.23 (1H, d, J=11.0Hz), 5.30

(1H, d, J=11.0Hz), 6.90 (1H, d, J=16.0Hz), 7.03

(1H, d, J=8.5Hz), 7.09 (1H, d, J=8.5Hz), 7.20

(1H, t, J=8.5Hz), 7.25 (1H, d, J=8.5Hz), 7.31

10 (1H, d, J=8.5Hz), 7.44 (1H, d, J=16.0Hz), 7.64

(2H, d, J=8.5Hz), 7.85 (2H, d, J=8.5Hz), 8.27

(1H, t, J=4.5Hz), 8.48 (1H, q, J=4.5Hz)

#### 実施例 21

4 - [ 2,6 - ジメチル - 3 - [ N - [ 4 - (メチル  
15 カルバモイル) シンナモイルグリシル] - N - メチルア  
ミノ] ベンジルオキシ] - 2 - メルカプト - 1 - メチル

- 1 H - ベンズイミダゾール (34.9mg)、炭酸カリウム

(10.1mg) および N, N - ジメチルホルムアミド (0.4

ml) の混合物に室温で沃化メチル (4 μl) を加え、16

20 時間攪拌する。反応混合物を水に注ぎ、クロロホルムで

抽出する。抽出液を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグ

ネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣を分取用薄層ク

ロマトグラフィ (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1,

v/v) で精製して、4 - [ 2,6 - ジメチル - 3 - [ N -

25 [ 4 - (メチルカルバモイル) シンナモイルグリシル]

－N－メチルアミノ］ベンジルオキシ］－1－メチル－  
2－メチルチオ－1H－ベンズイミダゾール（21.2mg）  
を得る。

mp : 224.0－225.0℃

- 5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.30 (3H, s), 2.43 (3H, s),  
2.67 (3H, s), 2.77 (3H, d, J=5.5Hz), 3.09 (3H,  
s), 3.48 (1H, dd, J=16.5, 5.5Hz), 3.63 (3H, s),  
3.64 (1H, dd, J=16.5, 5.5Hz), 5.35 (2H, s),  
6.87 (1H, d, J=16.0Hz), 6.90 (1H, m), 7.07-7.15  
10 (2H, m), 7.23 (1H, d, J=8.5Hz), 7.30 (1H, d,  
J=8.5Hz), 7.40 (1H, d, J=16.0Hz), 7.61 (2H, d,  
J=8.5Hz), 7.83 (2H, d, J=8.5Hz), 8.23 (1H, t,  
J=5.5Hz), 8.47 (1H, q, J=5.5Hz)

#### 実施例 22

- 15 4－[3－[N－[(E)－3－(6－アセトアミド  
ピリジン－3－イル)アクリロイルグリシル]－N－メ  
チルアミノ]－2,6－ジクロロベンジルオキシ]－2  
－メトキシ－1H－ベンズイミダゾール（100mg）およ  
び塩化2－ジメチルアミノエチル塩酸塩（26.5mg）の  
20 N,N－ジメチルホルムアミド（2 ml）溶液に、室温で  
炭酸カリウム（92.5mg）を加え、同温で28時間攪拌す  
る。反応混合物を水に注ぎ、クロロホルムで抽出する。  
抽出液を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで  
乾燥後、減圧濃縮する。残渣を分取用薄層クロマトグラ  
25 フィで精製して、4－[3－[N－[(E)－3－(6



5 - アセトアミドピリジン-3-イル) アクリロイルグリ  
 シル] - N-メチルアミノ] - 2,6-ジクロロベンジ  
 ルオキシ] - 2-メトキシ-1-(2-ジメチルアミノ  
 エチル) - 1H-ベンズイミダゾール (11mg) および 7  
 - [3-[N-[ (E) - 3-(6-アセトアミドピリ  
 ジン-3-イル) アクリロイルグリシル] - N-メチル  
 アミノ] - 2,6-ジクロロベンジルオキシ] - 2-メ  
 トキシ-1-(2-ジメチルアミノエチル) - 1H-ベ  
 ンズイミダゾール (38mg) を得る。

10 4 - [3-[N-[ (E) - 3-(6-アセトアミド  
 ピリジン-3-イル) アクリロイルグリシル] - N-メ  
 チルアミノ] - 2,6-ジクロロベンジルオキシ] - 2  
 -メトキシ-1-(2-ジメチルアミノエチル) - 1H  
 -ベンズイミダゾール

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.22 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 2.63  
 (t, J=7.5Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.67 (dd, J=4,  
 18Hz, 1H), 3.96 (dd, J=4, 18Hz, 1H), 4.06 (t,  
 J=7.5Hz, 2H), 4.19 (s, 3H), 5.65 (s, 2H), 6.45  
 (d, J=16Hz, 1H), 6.70-6.79 (m, 1H), 6.79-6.92  
 20 (m, 2H), 7.10 (t, J=8Hz, 1H), 7.31 (d, J=8Hz,  
 1H), 7.43-7.58 (m, 2H), 7.83 (dd, J=2, 8Hz,  
 1H), 8.22 (d, J=8Hz, 1H), 8.26-8.39 (m, 2H)

25 7 - [3-[N-[ (E) - 3-(6-アセトアミド  
 ピリジン-3-イル) アクリロイルグリシル] - N-メ  
 チルアミノ] - 2,6-ジクロロベンジルオキシ] - 2

ーメトキシー1ー(2ージメチルアミノエチル)ー1H  
ーベンズイミダゾール

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.01 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.51  
(t, J=8Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.65 (dd, J=4,  
5 18Hz, 1H), 3.95 (dd, J=4, 18Hz, 1H), 4.06-4.18  
(m, 5H), 5.45 (s, 2H), 6.45 (d, J=16Hz, 1H),  
6.62 (t-like, 1H), 6.83 (d, J=8Hz, 1H), 7.11  
(t, J=8Hz, 1H), 7.20-7.30 (m, 1H), 7.36 (d,  
J=8Hz, 1H), 7.47-7.56 (m, 2H), 7.85 (d, J=8Hz,  
10 1H), 8.00 (s, 1H), 8.21 (d, J=8Hz, 1H), 8.35  
(d, J=2Hz, 1H)

### 実施例 23

(1) 実施例 22 と同様にして、4ー[3ー[Nー[(E)  
ー3ー(6ーアセトアミドピリジンー3ーイル) アクリ  
15 ロイルグリシル]ーNーメチルアミノ]ー2,6ージク  
ロロベンジルオキシ]ー2ーメトキシー1Hーベンズイ  
ミダゾールおよび1ー(第三級ブチルジフェニルシリル  
オキシ)ー2ーメトキシエタンから4ー[3ー[Nー  
[(E)ー3ー(6ーアセトアミドピリジンー3ーイ  
20 ル) アクリロイルグリシル]ーNーメチルアミノ]ー  
2,6ージクロロベンジルオキシ]ー1ー[2ー(第三  
級ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]ー2ーメト  
キシー1Hーベンズイミダゾールおよび7ー[3ー[N  
ー[(E)ー3ー(6ーアセトアミドピリジンー3ーイ  
25 ル) アクリロイルグリシル]ーNーメチルアミノ]ー

2,6-ジクロロベンジルオキシ] - 1 - [2 - (第三級ブチルジフェニルシリルオキシ) エチル] - 2 - メトキシ - 1 H - ベンズイミダゾールを得る。

4 - [3 - [N - [(E) - 3 - (6 - アセトアミド  
5 ピリジン - 3 - イル) アクリロイルグリシル] - N - メ  
チルアミノ] - 2,6-ジクロロベンジルオキシ] - 1  
- [2 - (第三級ブチルジフェニルシリルオキシ) エチ  
ル] - 2 - メトキシ - 1 H - ベンズイミダゾール

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.95 (9H, s), 2.21 (3H, s), 3.27  
(3H, s), 3.67 (1H, dd, J=17, 4Hz), 3.84-4.00  
(3H, m), 4.06-4.12 (5H, m), 5.66 (2H, s), 6.45  
- (1H, d, J=15Hz), 6.67 (1H, br s), 6.73 (1H, d,  
J=7.5Hz), 6.80 (1H, d, J=7.5Hz), 7.02 (1H, t,  
J=7.5Hz), 7.28-7.57 (13H, m), 7.83 (1H, br dd,  
15 J=7.5, 2Hz), 8.02 (1H, br s), 8.20 (1H, br d,  
J=7.5Hz), 8.35 (1H, br s)

7 - [3 - [N - [(E) - 3 - (6 - アセトアミド  
20 ピリジン - 3 - イル) アクリロイルグリシル] - N - メ  
チルアミノ] - 2,6-ジクロロベンジルオキシ] - 1  
- [2 - (第三級ブチルジフェニルシリルオキシ) エチ  
ル] - 2 - メトキシ - 1 H - ベンズイミダゾール

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.89 (9H, s), 2.22 (3H, s), 3.09  
(3H, s), 3.48 (1H, br dd, J=17, 4Hz), 3.79 (2H,  
br t, J=5Hz), 3.87 (1H, br dd, J=17, 5Hz), 4.12  
(3H, s), 4.20 (2H, br t, J=5Hz), 5.29 (2H, s),

6.41 (1H, d, J=15Hz), 6.49 (1H, br s), 6.80  
 (1H, d, J=7.5Hz), 7.10-7.44 (14H, m), 7.50  
 (1H, d, J=15Hz), 7.85 (1H, dd, J=7.5, 2Hz), 8.03  
 (1H, br s), 8.23 (1H, br d, J=7.5Hz), 8.36 (1H,  
 5 br s)

#### 実施例 24

(1) 製造例 13-(5)と同様にして、4-[3-[N-  
 [(E)-3-(6-アセトアミドピリジン-3-イル)  
 アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2,6-  
 10 -ジクロロベンジルオキシ]-1-[2-(第三級ブ  
 チルジフェニルシリルオキシ)エチル]-2-メトキシ  
 -1H-ベンズイミダゾールから、4-[3-[N-  
 [(E)-3-(6-アセトアミドピリジン-3-イル)  
 アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-  
 15 2,6-ジクロロベンジルオキシ]-1-(2-ヒドロ  
 キシエチル)-2-メトキシ-1H-ベンズイミダゾー  
 ルを得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.21 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.69  
 (1H, dd, J=17, 4Hz), 3.87-4.00 (3H, m), 4.09-  
 20 4.19 (5H, m), 5.64 (2H, s), 6.47 (1H, d,  
 J=15Hz), 6.75 (1H, br s), 6.85 (1H, d,  
 J=7.5Hz), 6.94 (1H, d, J=7.5Hz), 7.10 (1H, t,  
 J=7.5Hz), 7.30 (1H, d, J=7.5Hz), 7.48 (1H, d,  
 J=7.5Hz), 7.51 (1H, d, J=15Hz), 7.82 (1H, br d,  
 25 J=7.5Hz), 8.09 (1H, br s), 8.19 (1H, br d,

$J=7.5\text{Hz}$ ). 8.30 (1H, br s)

(2) 製造例 13-(5)と同様にして、7-[3-[N-[  
 [(E)-3-(6-アセトアミドピリジン-3-イル)アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-  
 5 2,6-ジクロロベンジルオキシ]-1-[2-(第三級ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]-2-メト  
 キシ-1H-ベンズイミダゾールから、7-[3-[N-  
 -[(E)-3-(6-アセトアミドピリジン-3-イル)アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-  
 10 2,6-ジクロロベンジルオキシ]-1-(2-ヒドロ  
 キシエチル)-2-メトキシ-1H-ベンズイミダゾー  
 ルを得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 2.21 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.64-  
 3.74 (3H, m), 3.80 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 4.12-4.21  
 15 (5H, m), 5.43 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 5.49 (1H, d,  
 $J=10\text{Hz}$ ), 6.45 (1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 6.78 (1H, br t,  
 $J=5\text{Hz}$ ), 6.81 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.11 (1H, t,  
 $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.24 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.36 (1H, d,  
 $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.53 (1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 7.58 (1H, d,  
 20  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.84 (1H, br d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 8.02 (1H,  
 br s), 8.22 (1H, br d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 8.35 (1H,  
 br s)

#### 実施例 25

4-[3-[N-[(E)-3-(6-エトキシカル  
 25 ボニルピリジン-3-イル)アクリロイルグリシル]

-N-メチルアミノ]-2,6-ジクロロベンジルオキシ  
 シ]-2-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダ  
 ゾール (304mg) のエタノール溶液に 1 N 水酸化ナトリ  
 ウム水溶液 (0.5ml) を加え、室温で 1.5 時間攪拌する。  
 5 溶媒を留去し、残渣に水を加え、1 N 塩酸で pH 4 に調整  
 する。クロロホルムで抽出し、有機層を乾燥後、減圧濃  
 縮する。残渣にアセトニトリルを加え、ろ取して、4-  
 [3-[N-[(E)-3-(6-カルボキシピリジ  
 ン-3-イル)アクリロイルグリシル]-N-メチルアミ  
 10 ノ]-2,6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メトキ  
 シ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール (195mg)  
 を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD, δ) : 3.25 (s, 3H), 3.53-3.68  
 (m, 4H), 4.00 (d, J=16Hz, 1H), 4.14 (s, 3H),  
 15 5.52-5.63 (m, 2H), 6.76-6.96 (m, 3H), 7.15  
 (t, J=8Hz, 1H), 7.48-7.61 (m, 4H), 8.02-8.20  
 (m, 2H)

#### 実施例 26

4-[3-[N-[(E)-3-(6-カルボキシピ  
 20 リジン-3-イル)アクリロイルグリシル]-N-メチ  
 ルアミノ]-2,6-ジクロロベンジルオキシ]-2-  
 メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール (90  
 mg) および 4-アミノピリジン (14.3mg) の N,N-ジ  
 メチルホルムアミド (2 ml) 溶液に 1-エチル-3-  
 25 (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩

(31.7mg) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (26.4mg) を室温に加え、1日放置後、50℃で8時間攪拌する。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。

5 残渣を分取用薄層クロマトグラフィ (クロロホルム：メタノール=12：1, v/v) で精製して、4-[2,6-ジクロロ-3-[N-メチル-N-[(E)-3-[6-(4-ピリジルカルバモイル)ピリジン-3-イル]アクリロイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール

10 (7.8mg) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 3.27 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.61 (dd, J=4, 18Hz, 1H), 3.96 (dd, J=4, 18Hz, 1H),

15 4.19 (s, 3H), 5.65 (s, 2H), 6.67 (d, J=16Hz, 1H), 6.81-6.90 (m, 3H), 7.11 (t, J=8Hz, 1H), 7.30 (d, J=8Hz, 1H), 7.48 (d, J=6Hz, 1H), 7.58-7.76 (m, 3H), 7.98-8.07 (m, 1H), 8.27 (d, J=8Hz, 1H), 8.48-8.73 (m, 3H)

## 20 実施例 27

実施例 26 と同様にして、4-[3-[N-[(E)-3-(6-カルボキシピリジン-3-イル)アクリロイルグリシル]-N-メチルアミノ]-2,6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾールおよび 2-アミノメチルピリジン

25

から 4 - [ 2,6 - ジクロロ - 3 - [ N - メチル - N -  
 [ ( E ) - 3 - [ 6 - ( 2 - ビリジンカルバモイル ) ビ  
 リジン - 3 - イル ] アクリロイルグリシル ] アミノ ] ベ  
 ンジルオキシ ] - 2 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベ  
 5      ンズイミダゾールを得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 3.28 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.69  
 (dd, J=4, 18Hz, 1H), 3.95 (dd, J=4, 18Hz, 1H),  
 4.20 (s, 3H), 4.80 (d, J=5Hz, 2H), 5.66 (s, 2H),  
 6.62 (d, J=16Hz, 1H), 6.73 (t-like, 1H), 6.83-  
 10      6.88 (m, 2H), 7.11 (t, J=8Hz, 1H), 7.21 (dd,  
 J=6, 8Hz, 1H), 7.27-7.36 (m, 2H), 7.49 (d,  
 J=8Hz, 1H), 7.62 (d, J=16Hz, 1H), 7.68 (t,  
 J=8Hz, 1H), 7.96 (d, J=8Hz, 1H), 8.22 (d, J=8Hz,  
 1H), 8.61 (d, J=5Hz, 1H), 8.69 (d, J=2Hz, 1H),  
 15      8.90 (t-like, 1H)

#### 実施例 28

4 - [ 3 - [ N - [ ( E ) - 3 - ( 6 - アミノビリジ  
 ン - 3 - イル ) アクリロイルグリシル ] - N - メチルア  
 ミノ ] - 2,6 - ジクロロベンジルオキシ ] - 2 - メト  
 20      キシ - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール (100mg)  
 およびトリエチルアミン (53.3mg) のジクロロメタン  
 ( 2 ml ) 溶液に氷冷下 2 - メチル - 3 - ビリジンカルボ  
 ン酸クロリド塩酸塩 (74.2mg) を加え、同温で15分間、  
 次いで室温で 3 時間攪拌する。反応液を濃縮し、残渣を  
 25      メタノール ( 3 ml ) に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水



溶液 (0.5ml) を加え、1 時間攪拌する。反応液にクロ  
ロホルムを加え、水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネ  
シウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣を分取用薄層ク  
ロマトグラフィ (クロロホルム : メタノール = 10 : 1,  
5 v/v) で精製して、4- [2,6-ジクロロ-3-[N-  
メチル-N-[(E)-3-[6-(2-メチルピリジ  
ン-3-カルボキサミド)ピリジン-3-イル]アクリ  
ロイルグリシル]アミノ]ベンジルオキシ]-2-メト  
キシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール (99mg)  
10 を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 2.75 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.52  
(3H, s), 3.68 (1H, dd, J=17, 4Hz), 3.94 (1H, d,  
J=14, 5Hz), 4.18 (3H, s), 5.65 (2H, s), 6.50  
(1H, d, J=15Hz), 6.70 (1H, br s), 6.80-6.89  
15 (2H, m), 7.11 (1H, t, J=7.5Hz), 7.20-7.33 (2H,  
m), 7.48 (1H, d, J=7.5Hz), 7.53 (1H, d, J=15Hz),  
7.84 (1H, br d, J=7.5Hz), 7.92 (1H, br dd,  
J=7.5, 3Hz), 8.32-8.46 (3H, m), 8.63 (12H,  
br d, J=2Hz)

## 20 実施例 29

(1) 2-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアルデヒド  
(6.08g)、プロモ酢酸エチル (4.9ml) および炭酸カ  
リウム (12.14g) の N,N-ジメチルホルムアミド (30  
ml) 溶液を室温で 2 時間攪拌する。反応液に水を加え、  
25 析出した結晶を濾取し、エタノールで再結晶して、2-

エトキシカルボニルメトキシ-3-メトキシベンズアル  
デヒド (5.04 g) を得る。

mp : 75.1-76.2℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.28 (3H, t, J=7.5Hz), 3.90 (3H,  
5 s), 4.23 (2H, q, J=7.5Hz), 4.84 (2H, s), 7.15  
(2H, d, J=7.5Hz), 7.46 (1H, t, J=5Hz), 10.46  
(1H, s)

(2) 2-エトキシカルボニルメトキシ-3-メトキシベ  
ンズアルデヒド (2.00 g) およびカリウム第三級ブトキ  
10 シド (963mg) のテトラヒドロフラン (20ml) を氷冷下  
で1時間攪拌する。反応液に水を加え、1 N 塩酸で中性  
とし、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水および食塩水  
で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。  
残渣をフラッシュクロマトグラフィ (n-ヘキサン : 酢  
15 酸エチル = 7 : 1, v/v) で精製して、2-エトキシカ  
ルボニル-7-メトキシベンゾフラン (360mg) を得る。

mp : 85℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.42 (3H, t, J=7.5Hz), 4.04 (3H,  
s), 4.45 (2H, q, J=7.5Hz), 6.92 (1H, dd, J=7 and  
20 4Hz), 7.18-7.30 (2H, m), 7.54 (1H, s)

(3) 2-エトキシカルボニル-7-メトキシベンゾフラ  
ン (360mg)、水素化ホウ素リチウム (36mg) およびテ  
トラヒドロフラン (4 ml) の混合物を室温で一晩、次い  
で50℃で8時間攪拌する。反応混合物に飽和塩化アンモ  
25 ニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を

飽和塩化アンモニウム水溶液および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィ（*n*-ヘキサン-酢酸エチル）で精製して、2-ヒドロキシメチル-7-メトキシベンゾフラン（310mg）を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.98 (1H, t, J=6Hz), 4.01 (3H, s), 4.79 (1H, d, J=6Hz), 6.67 (1H, s), 6.81 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J=8 and 5Hz), 7.18 (1H, dd, J=8 and 5Hz)

10 (4) 2-ヒドロキシメチル-7-メトキシベンゾフラン（300mg）、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（796mg）および沃化亜鉛（809mg）のジクロロエタン（10ml）中混

合物を室温で2時間攪拌し、次いで1夜還流する。反応液にクロロホルムおよび水を加え、分取した有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィ（*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 15 : 1, v/v）で精製して、7-メトキシ-2-メチルベンゾフラン（95mg）を得る。

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 2.48 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.36 (1H, br s), 6.73 (1H, dd, J=17 and 4Hz), 7.07-7.13 (2H, m), 7.26 (1H, s)

(5) 製造例1-(4)と同様にして、7-ヒドロキシ-2-メチルベンゾフランを得る。

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 2.46 (3H, s), 5.22 (1H, s), 6.37 (1H, br s), 6.70-6.81 (1H, m), 6.99-7.11

196

(2H. m)

(6) 実施例 9 と同様にして、7-ヒドロキシ-2-メチルベンゾフランおよび臭化 3-(N-アセチル-N-メチルアミノ)-2,6-ジクロロベンジルから、7-  
5 [3-(N-アセチル-N-メチルアミノ)-2,6-ジクロロベンジルオキシ]-2-メチルベンゾフランを得る。

mp : 114-116°C

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.83 (3H. s), 2.46 (3H. s), 3.20 (3H. s), 5.54 (2H. s), 6.48 (1H. br s), 6.90 (1H. dd, J=6 and 3Hz), 7.06-7.18 (2H. m), 7.28 (1H. d, J=8Hz), 7.56 (1H. d, J=8Hz)

---

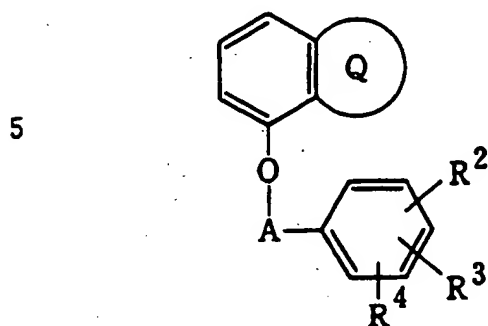
15

20

25

## 請求の範囲

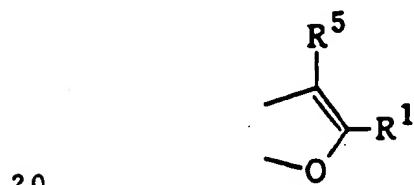
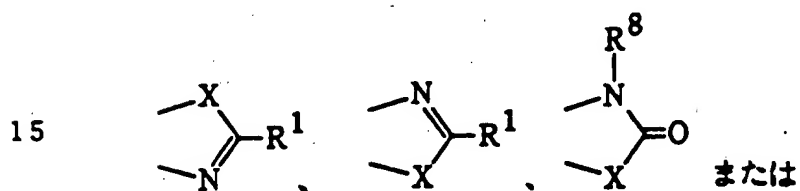
## 1. 一般式



[式中、

10

式  は、式



で示される基、

XはO、SまたはN-R<sup>8</sup>、

R<sup>1</sup>は低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アル  
 キルアミノ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル  
 25 基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ

基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、アシル低級アルキル基、アシル基、ヒドロキシ基、メルカプト基、アリール基またはアル低級アルキル基で、

5  $R'$  は水素、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、アシル低級アルキル基、アシル基、アリール基またはアル低級アルキル基を意味するかまたは、

10  $R'$  と  $R'$  が結合して、O、SまたはNを含有してもよい低級アルキレン基またはO、SまたはNを含有してもよい低級アルケニレン基を形成する、

$R'$  は水素、ハロゲン、低級アルキル基または低級アルコキシ基、

15  $R'$  はハロゲン、低級アルキル基または低級アルコキシ基、

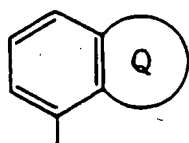
$R'$  は適当な置換基を有していてもよいアミノ基、

$R'$  は低級アルキル基またはアシル低級アルキル基、

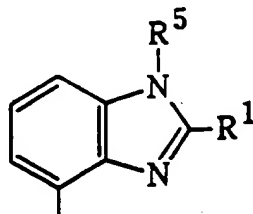
Aは低級アルキレン基をそれぞれ意味する]

20 で示される複素環化合物およびその塩。

## 2. 式



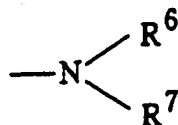
25 が式



5      で示される基である請求の範囲第1項に記載の化合物。

3.  $R^1$  が低級アルキル基、 $R^2$  が水素、ハロゲンまたは低級アルキル基、 $R^3$  がハロゲンまたは低級アルキル基、 $R^4$  が式

10

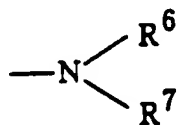


[式中、 $R^1$  は水素または低級アルキル基、 $R^2$  はアシル基をそれぞれ意味する]

で示される基、およびAがメチレンである請求の範囲第

15      2項に記載の化合物。

4.  $R^4$  が式



20      [式中、 $R^1$  は水素または低級アルキル基、 $R^2$  は低級アルカノイル基；アミノ酸残基；または低級アルキル、アルカノイル、ハロ低級アルカノイル、アル低級アルカノイル、アロイル、置換されていてもよい複素環低級アルカノイル、低級アルケノイル、アル低級アルケノイル、低級アルコキシアル低級アルケノイル、低級アルキ

25

- レンジオキシアル低級アルケノイル、ニトロアル低級アルケノイル、シアノアル低級アルケノイル、ハロアル低級アルケノイル、ヒドロキシアル低級アルケノイル、ヒドロキシ低級アルコキシアル低級アルケノイル、アミノ
- 5 低級アルコキシアル低級アルケノイル、低級アルキルアミノ低級アルコキシアル低級アルケノイル、複素環低級アルコキシアル低級アルケノイル、オキソを有していてもよい複素環アル低級アルケノイル、複素環低級アルキルアル低級アルケノイル、複素環低級アルケニルアル低級アルケノイル、アミノアル低級アルケノイル、低級アルキルアミノアル低級アルケノイル、アリール部分が低級アルキルまたは低級アルコキシで置換されていてもよい
- 
- 10 低級アルカノイルアミノアル低級アルケノイル、N-(低級アルカノイル)-N-(低級アルキル)アミノアル低級アルケノイル、シクロアルキル低級アルカノイルアミノアル低級アルケノイル、シクロアルキルカルボニルアミノアル低級アルケノイル、低級アルケノイルアミノアル低級アルケノイル、低級アルコキシカルボニルアミノアル低級アルケノイル、ヒドロキシ低級アルカノイルアミノアル低級アルケノイル、低級アルコキシ低級アルカノイルアミノアル低級アルケノイル、ハロ低級アルカノイルアミノアル低級アルケノイル、アミノ低級アルカノイルアミノアル低級アルケノイル、低級アルキルアミノ低級アルカノイルアミノアル低級アルケノイル、低級アルカノイルアミノ低級アルカノイルアミノアル低級
- 15
- 20
- 25



- アルケノイル、カルボキシ低級アルカノイルアミノアル  
低級アルケノイル、低級アルコキシカルボニル低級アル  
カノイルアミノアル低級アルケノイル、低級アルコキシ  
カルボニル低級アルケノイルアミノアル低級アルケノイ  
5 ル、ハロ低級アルコキシカルボニルアミノアル低級アル  
ケノイル、置換されていてもよい複素環低級アルカノイ  
ルアミノアル低級アルケノイル、アロイルアミノアル低  
級アルケノイル、置換されていてもよい複素環カルボニ  
ルアミノアル低級アルケノイル、低級アルキルスルホニ  
10 ルアミノアル低級アルケノイル、N-（低級アルコキシ  
低級アルカノイル）-N-（低級アルキル）アミノアル  
低級アルケノイル、N-（低級アルカノイル）-N-  
（複素環低級アルキル）アミノアル低級アルケノイル、  
N-（低級アルカノイル）-N-（低級アルコキシ低級  
15 アルキル）アミノアル低級アルケノイル、N-（低級ア  
ルカノイル）-N-（低級アルコキシカルボニル低級ア  
ルキル）アミノアル低級アルケノイル、N-（低級アル  
カノイル）-N-（カルボキシ低級アルキル）アミノア  
ル低級アルケノイル、N-（低級アルコキシ低級アルカ  
20 ノイル）-N-（複素環低級アルキル）アミノアル低級  
アルケノイル、N-（複素環カルボニル）-N-（低級  
アルコキシ低級アルキル）アミノアル低級アルケノイ  
ル、ウレイドアル低級アルケノイル、低級アルキルウレ  
イドアル低級アルケノイル、複素環ウレイドアル低級ア  
25 ルケノイル、低級アルカノイルアル低級アルケノイル、

- カルボキシアル低級アルケノイル、低級アルコキシカル  
ボニルアル低級アルケノイル、カルバモイルアル低級アル  
ケノイル、アリール部分が低級アルキルまたは低級アル  
コキシで置換されていてもよい低級アルキルカルバモ  
5 イルアル低級アルケノイル、ヒドロキシ低級アルキルカル  
バモイルアル低級アルケノイル、N-（ヒドロキシ低  
級アルキル）-N-（低級アルキル）カルバモイルアル  
低級アルケノイル、低級アルコキシ低級アルキルカルバ  
モイルアル低級アルケノイル、N-（低級アルコキシ低  
10 級アルキル）-N-（低級アルキル）カルバモイルアル  
低級アルケノイル、複素環低級アルキルカルバモイルアル  
低級アルケノイル、N-（複素環低級アルキル）-  
N-（低級アルキル）カルバモイルアル低級アルケノイ  
ル、複素環カルバモイルアル低級アルケノイル、置換さ  
15 れていてもよい複素環カルボニルアル低級アルケノイ  
ル、アリールカルバモイルアル低級アルケノイル、低級  
アルケニルカルバモイルアル低級アルケノイル、低級アル  
キニルカルバモイルアル低級アルケノイル、アミノ低  
級アルキルカルバモイルアル低級アルケノイル、低級アル  
20 キルアミノ低級アルキルカルバモイルアル低級アルケ  
ノイル、低級アルキルカルバモイルオキシ低級アルキル  
カルバモイルアル低級アルケノイル、低級アルキルカル  
バモイル低級アルキルカルバモイルアル低級アルケノイ  
ル、低級アルコキシカルボニル低級アルキルカルバモイ  
25 ルアル低級アルケノイル、カルボキシ低級アルキルカル

- バモイルアル低級アルケノイル、（低級アルキルカルバ  
モイルーアル低級アルキル）カルバモイルアル低級アル  
ケノイル、（低級アルコキシカルボニルーアル低級アル  
キル）カルバモイルアル低級アルケノイル、（カルボキ  
5 シーアル低級アルキル）カルバモイルアル低級アルケノ  
イル、N－（低級アルキルカルバモイル低級アルキル）  
－N－（低級アルキル）カルバモイルアル低級アルケノ  
イル、N－（低級アルコキシカルボニル低級アルキル）  
－N－（低級アルキル）カルバモイルアル低級アルケノ  
10 イル、N－（カルボキシ低級アルキル）－N－（低級ア  
ルキル）カルバモイルアル低級アルケノイル、アル低級  
アルキノイル、複素環低級アルケノイル、複素環低級ア  
ルケニル複素環低級アルケノイル、低級アルカノイル複  
素環低級アルケノイル、複素環チオ低級アルカノイル、  
15 アミノ複素環低級アルケノイル、低級アルキルアミノ複  
素環低級アルケノイル、複素環部分が低級アルキルまた  
は低級アルコキシで置換されていてもよい低級アルカノ  
イルアミノ複素環低級アルケノイル、低級アルカノイル  
アミノ低級アルカノイルアミノ複素環低級アルケノイ  
20 ル、低級アルケノイルアミノ複素環低級アルケノイル、  
複素環低級アルカノイルアミノ複素環低級アルケノイ  
ル、低級アルキルで置換されていてもよい複素環カルボ  
ニルアミノ複素環低級アルケノイル、低級アルコキシカ  
ルボニル低級アルカノイルアミノ複素環低級アルケノイ  
25 ル、低級アルコキシ低級アルカノイルアミノ複素環低級

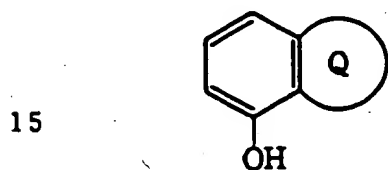
- アルケノイル、低級アルキルウレイド複素環低級アルケ  
ノイル、カルボキシ複素環低級アルケノイル、低級アル  
コキシカルボニル複素環低級アルケノイル、低級アルキ  
ルカルバモイル複素環低級アルケノイル、低級アルコキ  
5 シ低級アルキルカルバモイル複素環低級アルケノイル、  
ヒドロキシ低級アルキルカルバモイル複素環低級アルケ  
ノイル、複素環カルバモイル複素環低級アルケノイル、  
複素環低級アルキルカルバモイル複素環低級アルケノイ  
ル、複素環カルボニル複素環低級アルケノイル、低級ア  
10 ルケニルカルバモイル複素環低級アルケノイル、低級ア  
ルキニルカルバモイル複素環低級アルケノイル、置換さ  
れていてもよい複素環カルボニル、シクロ低級アルキル  
カルボニル、低級アルコキシカルボニル、アリールオキ  
シカルボニル、アロイル低級アルカノイル、アロイル、  
15 ニトロアリールオキシカルボニル、カルバモイル、低級  
アルキルカルバモイル、低級アルコキシカルボニル低級  
アルキルカルバモイル、低級アルケニルカルバモイル、  
シクロ低級アルキルカルバモイル、アリールカルバモイ  
ル、低級アルコキシアリールカルバモイル、ハロ低級ア  
20 ルキルアリールカルバモイル、ハロアリールカルバモイ  
ル、低級アルカノイルアリールカルバモイル、ヒドロキ  
シ低級アルキルアリールカルバモイル、複素環カルボニ  
ルアリールカルバモイル、カルボキシアリールカルバモ  
イル、低級アルコキシカルボニルアリールカルバモイ  
25 ル、カルバモイルアリールカルバモイル、低級アルキル

- カルバモイルアリールカルバモイル、ニトロアリールカルバモイル、シアノアリールカルバモイル、アミノアリールカルバモイル、低級アルキルアミノアリールカルバモイル、低級アルカノイルアミノアリールカルバモイル、N-（低級アルカノイル）-N-（低級アルキル）アミノアリールカルバモイル、低級アルコキシ低級アルカノイルアミノアリールカルバモイル、低級アルコキシカルボニル低級アルカノイルアミノアリールカルバモイル、カルボキシアミノアリールカルバモイル、低級アルコキシカルボニルアミノアリールカルバモイル、アロイルアミノアリールカルバモイル、複素環カルボニルアミノアリールカルバモイル、複素環低級アルカノイルアミノアリールカルバモイル、ウレイドアリールカルバモイル、低級アルキルウレイドアリールカルバモイル、ヒドロキシイミノ低級アルキルアリールカルバモイル、低級アルコキシイミノ低級アルキルアリールカルバモイル、低級アルキルヒドラゾノ低級アルキルアリールカルバモイル、オキソを有していてもよい複素環アリールカルバモイル、低級アルキルを有する複素環カルボニルアリールカルバモイル、アリールを有する複素環カルボニルアリールカルバモイル、複素環を有する複素環カルボニルアリールカルバモイル、低級アルカノイルを有する複素環カルボニルアリールカルバモイル、低級アルコキシカルボニルを有する複素環カルボニルアリールカルバモイル、低級アルキルアミノを有する複素環カルボニルア

- リアルカルバモイル、低級アルキルカルバモイルを有する複素環カルボニルアリールカルバモイル、ヒドロキシ低級アルキルカルバモイルアリールカルバモイル、N-(ヒドロキシ低級アルキル)-N-(低級アルキル)カルバモイルアリールカルバモイル、低級アルコキシ低級アルキルカルバモイルアリールカルバモイル、N-(低級アルコキシ低級アルキル)-N-(低級アルキル)カルバモイルアリールカルバモイル、低級アルキルアミノ低級アルキルカルバモイルアリールカルバモイル、N-(低級アルキルアミノ低級アルキル)-N-(低級アルキル)カルバモイルアリールカルバモイル、複素環カルバモイルアリールカルバモイル、N-(複素環)-N-(低級アルキル)カルバモイルアリールカルバモイル、複素環低級アルキルカルバモイルアリールカルバモイル、N-(複素環低級アルキル)-N-(低級アルキル)カルバモイルアリールカルバモイル、N-(複素環低級アルキル)-N-(低級アルコキシ低級アルキル)カルバモイルアリールカルバモイル、アリールカルバモイルアリールカルバモイル、低級アルキルアミノアリールカルバモイルアリールカルバモイル、アリールチオカルバモイル、アル低級アルキルカルバモイル、アロイルカルバモイル、複素環カルバモイル、複素環低級アルキルカルバモイル、アリールアミノカルバモイル、アル低級アルケニルスルホニル、低級アルキルスルホニル、フタロイル、アミノ酸残基、低級アルキルで置換されたア

- ミノ酸残基、複素環基で置換されたアミノ酸残基、複素環低級アルキルで置換されたアミノ酸残基、シクロアルキルで置換されたアミノ酸残基、アリールで置換されたアミノ酸残基、アルカノイルで置換されたアミノ酸残基、低級アルコキシカルボニルで置換されたアミノ酸残基、アル低級アルキルで置換されたアミノ酸残基およびフタロイルで置換されたアミノ酸残基よりなる群から選択された置換基で置換されたアミノ酸残基をそれぞれ意味する]
- で示される基である請求の範囲第1、2または3項に記載の化合物。

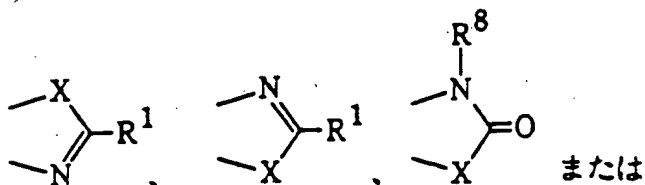
5. a)式



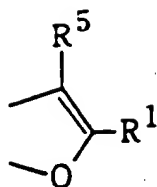
[式中、

式  は、式

20



25



5      で示される基、

XはO、SまたはN-R<sup>6</sup>、

R<sup>1</sup>は低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アル  
 キルアミノ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル  
 基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ  
 10      基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、アシル  
 低級アルキル基、アシル基、ヒドロキシ基、メルカプ  
 ト基、アリール基またはアル低級アルキル基で、

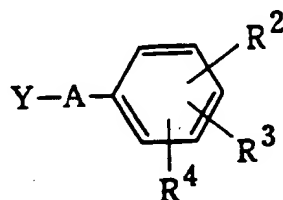
R<sup>5</sup>は水素、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低  
 級アルキルアミノ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アル  
 15      キル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキ  
 シ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ア  
 シル低級アルキル基、アシル基、アリール基またはアル  
 低級アルキル基を意味するかまたは、

R<sup>1</sup>とR<sup>5</sup>が結合して、O、SまたはNを含有してもよ  
 20      い低級アルキレン基またはO、SまたはNを含有しても  
 よい低級アルケニレン基を形成する、

R<sup>6</sup>は低級アルキル基またはアシル低級アルキル基をそ  
 れぞれ意味する]

で示される化合物またはその塩を式





5 [式中、 $R^1$  は水素、ハロゲン、低級アルキル基または低級アルコキシ基、

$R^2$  はハロゲン、低級アルキル基または低級アルコキシ基、

$R^4$  は適当な置換基を有していてもよいアミノ基、

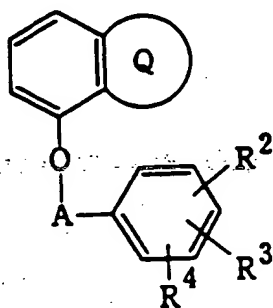
10 A は低級アルキレン基、

Y は脱離基

をそれぞれ意味する]

で示される化合物またはその塩と反応させて、式

15



20

[式中、式：  $\textcircled{Q}$  、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$  および A は

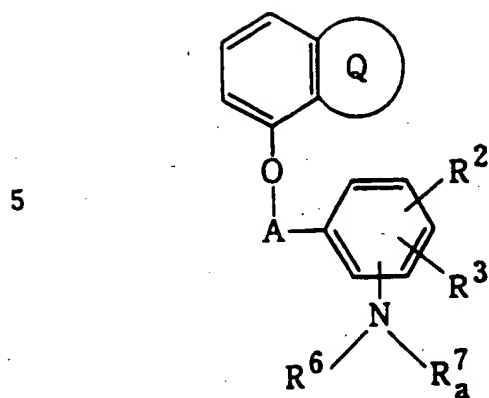
それぞれ前と同じ意味]

で示される化合物またはその塩を得るか、または

25

210

b)式

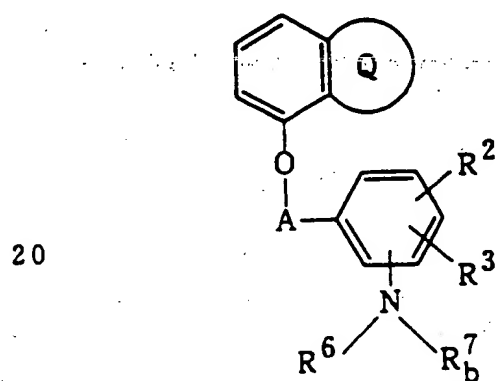


10 [式中、 $R^1$  は水素または低級アルキル基、 $R^2$  はアミノを有するアシル基を意味し、

式：  $\text{Q}$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  および A はそれぞれ前と

同じ意味]

15 で示される化合物またはその塩をアシル化して、式



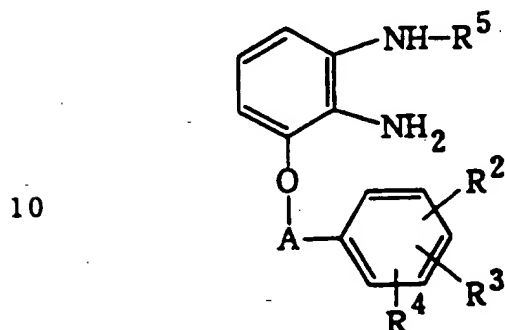
[式中、 $R^1$  はアシルアミノを有するアシル基を意味し、

25

式：  $\textcircled{\text{Q}}$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$  および  $\text{A}$  はそれぞ

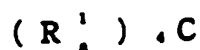
れ前と同じ意味]

- 5      で示される化合物またはその塩を得るか、または  
c) 式

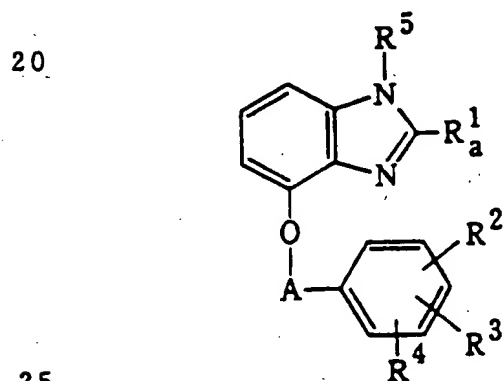


[式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$  および  $\text{A}$  はそれぞれ前と同じ意味]

- 15      で示される化合物またはその塩を式



[式中、 $\text{R}^1$  は低級アルコキシ基を意味する]  
で示される化合物と反応させて式

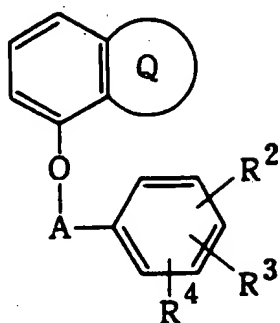


212

[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および A はそれぞれ前と同じ意味]

で示される化合物またはその塩を得ることを特徴とする式

5



10

[式中、式： $\textcircled{Q}$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および A は

それぞれ前と同じ意味]

15

で示される化合物またはその塩の製造法。

6. 請求の範囲第1項に記載の化合物またはその塩を有効成分として、医薬として許容される担体とともに含有する医薬組成物。

20

7. 請求の範囲第1項に記載の化合物またはその塩を人類または動物に投与することからなるブラジキニンまたはその類縁体が誘発する疾患の予防および/または治療方法。

8. 薬剤としての使用のための請求の範囲第1項に記載の化合物またはその塩。

25

9. ブラジキニンまたはその類縁体が誘発する疾患の予

213

防および／または治療のための薬剤を製造するための請求の範囲第1項に記載の化合物の使用。

10. 請求の範囲第1項に記載の化合物またはその塩を有効成分として含有する、ブラジキニンまたはその類縁体が誘発する疾患の予防および／または治療剤。
- 5

10

15

20

25

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/01478

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. C16 C07D235/06, 23/26, 263/56, 263/58, 277/66, 277/68, 277/70, 307/79, A61K31/34, 31/415, 31/42, 31/425  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. C16 C07D235/06, 235/26, 263/56, 263/58, 277/66, 277/68, 277/70, 307/79, A61K31/34, 31/415, 31/42, 31/425

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 61-65848, A (Beecham Group PLC), April 4, 1986 (04. 04. 86) & EP, 178413, A & US, 4925853, A	1 - 6, 8 - 10
Y	JP, 62-120365, A (Bayer AG.), June 1, 1987 (01. 06. 87), Example 100 etc., page 32 & EP, 224086, A & US, 5006534, A	1, 4-6, 8 - 10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "T" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
September 6, 1995 (06. 09. 95)

Date of mailing of the international search report  
September 26, 1995 (26. 09. 95)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office  
Facsimile No.

Authorized officer  
Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/01478

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 7  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 7 pertains to methods for treatment of the human body  
by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such  
an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all  
searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment  
of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report  
covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is  
restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>4</sup> C07D235/06, 235/26, 263/56, 263/58,  
277/66, 277/68, 277/70, 307/79.

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>4</sup> C07D235/06, 235/26, 263/56, 263/58,  
277/66, 277/68, 277/70, 307/79.

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使った電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 61-65848, A (ピーチャム・グループ・ピーエルシー), 4. 4月, 1986 (04. 04. 86) & EP, 178413, A & US, 4925853, A	1-6, 8-10
Y	JP, 62-120365, A (バイエル・アクチエンゲゼルシャフト), 1. 6月, 1987 (01. 06. 87), 第32頁, 実施例 (00 など) & EP, 224086, A & US, 5006534, A	1, 4-6, 8-10

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日  
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献  
(理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日  
の後に公表された文献

「D」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と  
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため  
に引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規  
性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文  
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性  
がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06. 09. 95

国際調査報告の発送日

26.09.95

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

佐野 整 博

4 C 7 0 1 9

電話番号 03-3581-1101 内線 3452



A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

A61K31/34 . 31/415 . 31/42 . 31/425

B. 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

A61K31/34 . 31/415 . 31/42 . 31/425

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの1の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 7 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
**人の身体の治療による処置方法である。**
2. ☐ 請求の範囲                      は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲                      は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4 (a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。